

第2章 4-メチルチオマレイミドと各種求核試薬から誘導される新規色素（1）：合成および色彩予測に向けた計算化学的解析

2-1 序論

4-メチルチオマレイミドの親電子置換反応性を利用することで、多彩な光機能性色素の合成ルート開拓が期待される。本章では各種求核試薬（*N,N*-ジアルキルアニリン、シクラジン、ジヒドロピリジン）との反応から得られる新規色素について、

- (1) 合成および電子スペクトル測定
- (2) 色彩を決定している可視部最大吸収波長の予測を目的とした理論計算を各新規色素ごとにまとめて述べる。

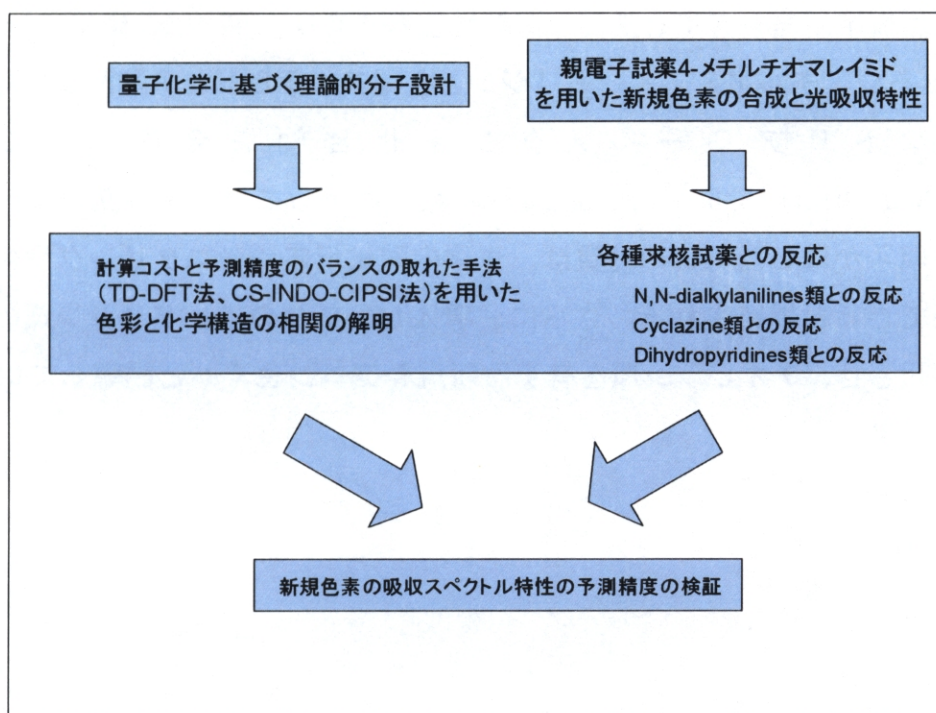
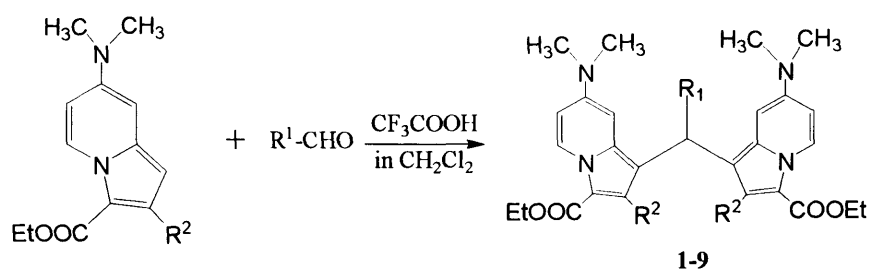


図 2.1 新規色素の電子スペクトル解析に対する実験と理論の協力

2-2-1 *N,N*-ジアルキルアニリン類との反応および電子スペクトル測定

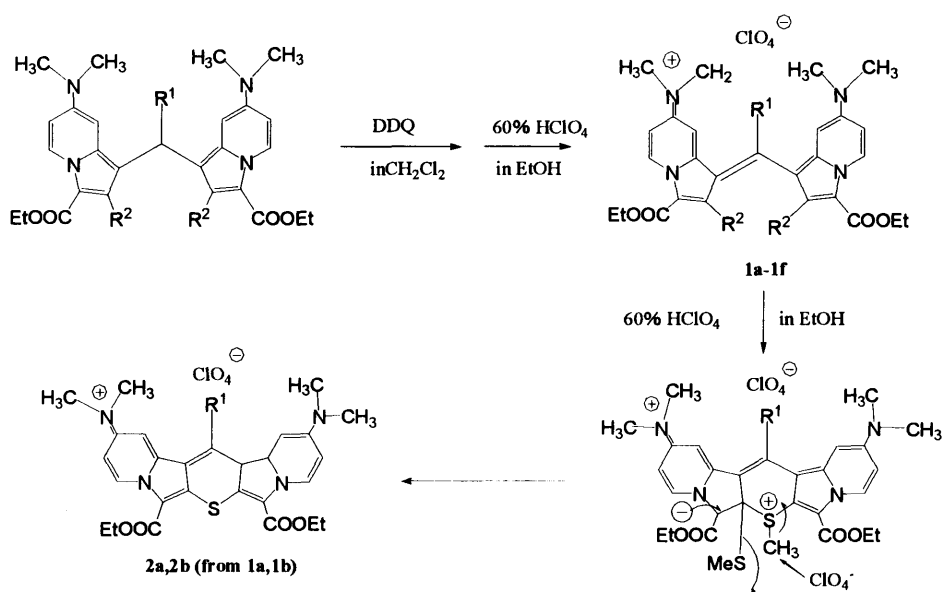
序論

電子過剰芳香族化合物である *N,N*-ジアルキルアニリン誘導体は、高い HOMO エネルギーレベルに基づく求核性から、種々の親電子試薬類との反応が知られている。*N,N*-ジアルキルアニリン誘導体は同じ電子過剰芳香族化合物であるフェノール類と同様、芳香族化合物の親電子置換反応で最も基本的なニトロ化、ハロゲン化、アセチル化等も容易に進行し、対応する置換体を与える[1]。芳香族化合物の反応性の目安となるジアゾニウム塩類との間でも容易に親電子置換反応を生起し、対応するジアゾニウム色素を与える[2]。また、ベンズアルデヒド類のような炭素親電子試薬類との反応による各種トリアリールメタン系色素の合成にも広く利用される。トリアリールメタン系カチオン色素は、広範な工学および医療用用途を有する重要な機能性色素であり、我々は、環状 10 π 共役系である 7-ジメチルアミノインドリジンと各種アルデヒドとの酸触媒反応から、新規なトリアリールメタン系化合物を合成し、これを DDQ (2,3-dichloro-5,6-dicyanoquinone) 酸化によってカチオン発色系へ導けることを明らかにした。この性質は、生体内酸化反応のモニタリング用色素として応用できると期待される。さらに、導入した2つのインドリジン環の間で環化を生起させ、チオピラン環を有する新規シアニン色素へと誘導している[3]。



No.	R ¹	R ²
1	C ₆ H ₅	H
2	C ₆ H ₄ -Me(4)	H
3	C ₆ H ₄ -Cl(4)	H
4	C ₆ H ₅	SMe
5	C ₆ H ₄ -OMe(4)	SMe
6	C ₆ H ₄ -Me(4)	SMe
7	C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅ (4)	SMe
8	C ₆ H ₄ -Cl(4)	SMe
9	H	SMe

図 2.2.1 新規トリアリール誘導体の合成スキーム



No.	R ¹	R ²	UV λ _{max} (log ε)
1a	C ₆ H ₅	SMe	694(4.53)
1b	C ₆ H ₄ -OMe(4)	SMe	687(4.55)
1c	C ₆ H ₄ -Me(4)	SMe	691(4.56)
1d	C ₆ H ₄ -C ₆ H ₅ (4)	SMe	698(4.57)
1e	C ₆ H ₄ -Cl(4)	SMe	702(4.55)
1f	H	SMe	603(4.55)
2a	C ₆ H ₅		603(4.83)
2b	C ₆ H ₄ -Me(4)		603(4.82)

図 2.2.2 新規トリアリールメタンのカチオン発色系への誘導

ところで、*N,N*-ジアルキルアニリン誘導体と炭素親電子試薬類との反応はアルデヒドのようなカルボニル炭素が主であるが、電子不足型オレフィンとして知られているテトラシアノエチレンは *N,N*-ジアルキルアニリン誘導体とジメチルホルムアミド中 50~60°Cで加熱するだけで容易に親電子置換反応を生じし高収率でトリシアノエチレン誘導体を与えることが知られている[4]。ところが、電子吸引基としてシアノ基を2個のみ有する親電子試薬エトキシメチレンマロノニトリル誘導体と *N,N*-ジアルキルアニリン誘導体との置換反応は生じしない。

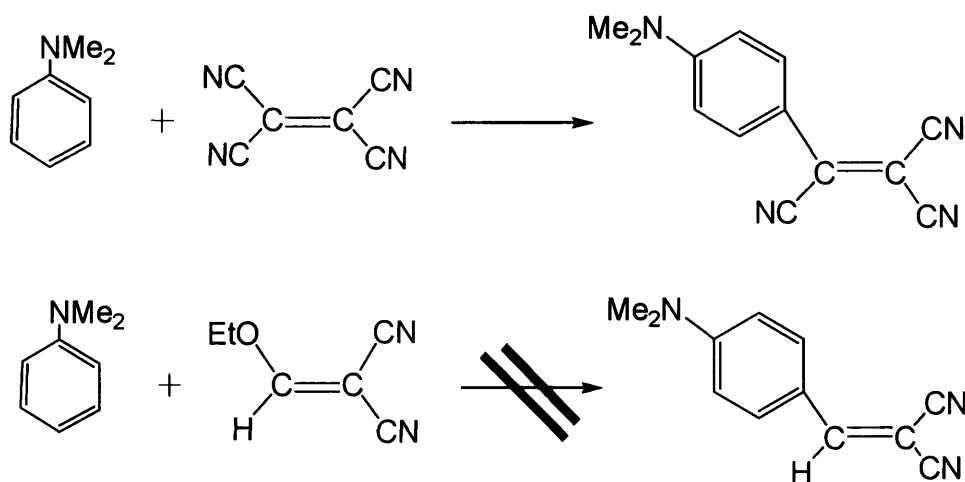


図 2. 2. 3 *N,N*-ジアルキルアニリン類とシアノエチレン類の反応

一方、*N,N*-ジアルキルアニリン誘導体は、種々の色素の構成成分としても有効に活用されている[5]。例えば、*N,N*-ジアルキルアニリン誘導体にアクリロニトリルのβ位で連結した(4-*N,N*-ジアルキルアミノ)アクリロニトリル誘導体は、黄色色素として知られている。特に、*N,N*-ジメチルアニリンとテトラシアノエチレンとから得られる *N,N*-ジメチルアニリノトリシアノエチレン(a)は、UVスペクトルの極大吸収波長が 512 nmにある赤紫色の結晶であり、(b)と比較するとアクリロニトリルユニットの電子吸引性シアノ基は、電子スペクトルピークの長波長シフトに大きく寄与していることがわかる。逆にシアノ基を嵩高い電子供与基であるエステル基に代えると(c)、その最大吸収位置は電子効果と立体障害のためやや短波長側に移動する[6]。ただし、これらのシアノエチレン類は酸化に弱く、開放系では速やかに崩壊する。

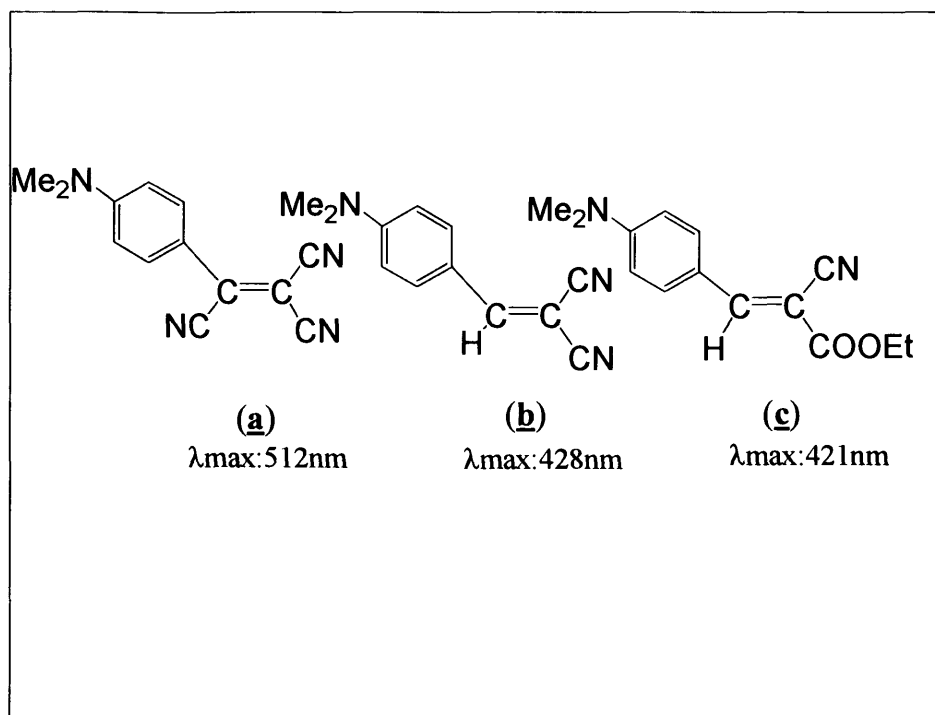


図 2.2.4 各種アリールシアノエチレン類の極大吸収波長

以上のことから、*N,N*-ジアルキルアニリン誘導体の4位にマレイミド環を連結することにより、電子吸引基（二つのカルボニル基）を有するエチレンユニットを挿入したのと同じ効果が期待でき、 π 共役系の伸張により新規な青～緑色色素や近赤外吸収色素に誘導できると期待される。可視部長波長～近赤外領域に吸収を有する色素の合成は報告されているが[7-9]、シアニン色素同様熱や光安定性に欠けるものが多い。マレイミド骨格と *N,N*-ジアルキルアニリン骨格を結合したコンパクトな分子構造を有する新規青色～緑色色素の合成は、機能性色素としての工学的応用の見地からも興味深い。

4-(4-ジアルキルアミノフェニル)-1-メチル-2,5-ジオキソ-1*H*-ピロール誘導体の合成と新規青色色素への誘導

各種 *N,N*-ジアルキルアニリン誘導体 (2a-d) と 4-メチルチオマレイミド誘導体 (1a-c) の反応を行った。

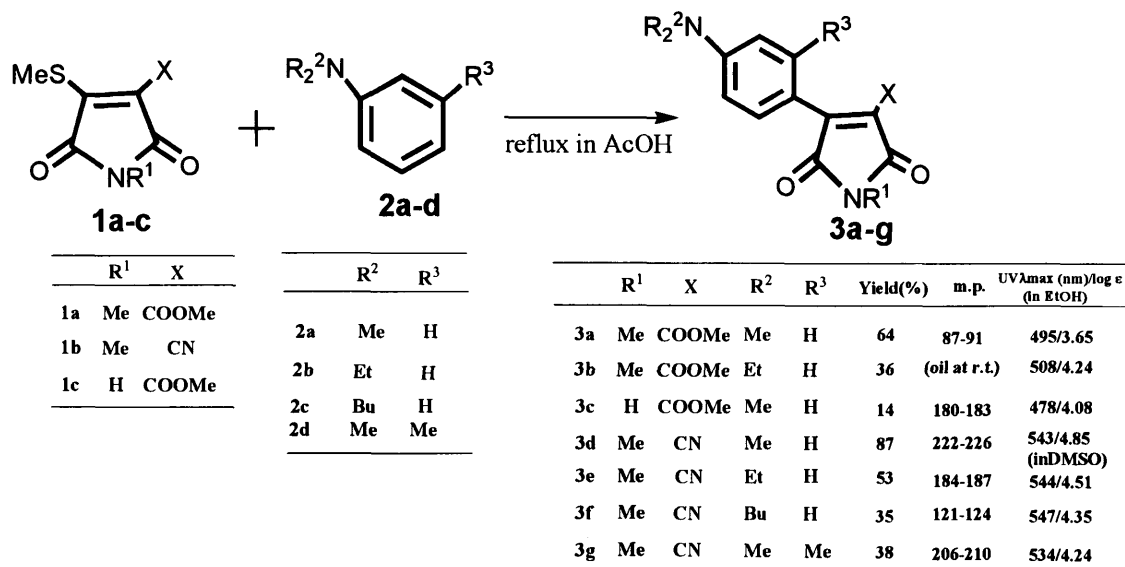
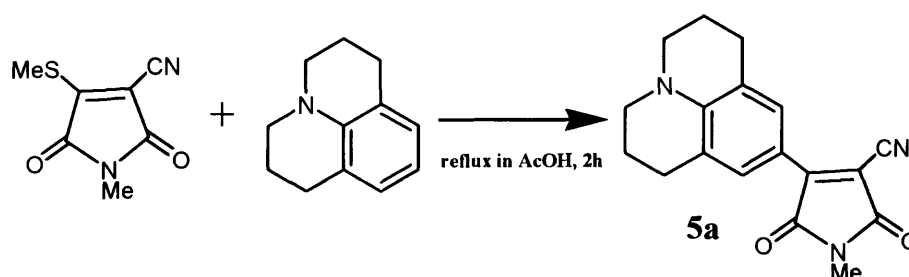


図 2.2.5 4-メチルチオマレイミド類と *N,N*-ジアルキルアニリン類との反応

反応条件として、酢酸中加熱還流する条件を採用した。1-メチル-3-メトキシカルボニル-4-メチルチオマレイミド (1a) と *N,N*-ジメチルアニリン (2a) との反応を酢酸中で7時間加熱還流して行ったところ、期待したメチルチオ基との置換生成物 1-メチル-3-メトキシカルボニル-4-(4-ジメチルアミノフェニル)-2,5-ジオキソ-1*H*-ピロール (3a) が64%の収率で得られた。これが *N,N*-ジエチルアニリン (2b) との反応では反応時間も20時間と長くなり、(3b)の収率も36%と低くなった。*N,N*-ジメチルアニリンから *N,N*-ジエチルアニリンへの求核性の低下は、テトラシアノエチレンに対しても見られる現象である[10-11]。また、3-メトキシカルボニル-4-メチルチオマレイミド (1c) と (2a) との反応では (3c) の収率が14%と極端に低くなった。この事実から、4-メチルチオマレイミドの反応性を高めるためにはマレイミドの窒素原子を保護しておく必要があることが明らかになった。

次に 3-シアノ-4-メチルチオマレイミド (**1b**) と *N,N*-ジメチルアニリン (**2a**) との反応を行ったところ、9 時間の加熱還流で置換生成物 (**3d**) が収率 87% と高収率で得られた。しかし *N,N*-ジエチルアニリン (**2b**)、*N,N*-ジブチルアニリン (**2c**) との反応になると、(**1a**) の場合と同様、生成物 (**3e**) および (**3f**) の収率はそれぞれ 53%、35% と低下した。また 3 位にメチル基を持つ 3-メチル-*N,N*-ジメチルアニリン (**2d**) との反応では、やはりメチル基の立体障害のため (**3e**) の収率が 38% と低かった。

次に、環状アニリン誘導体であるユーロリジンと (**1b**) との反応を行ったところ、2 時間で速やかに置換生成物 (**5a**) が 85% の高収率で得られた。



	Yield(%)	m.p.	UV λ_{\max} (nm)/log ϵ (in EtOH)
5a	85	236-238	576/4.57

図 2.2.6 5-シアノ-4-メチルチオマレイミド (**1b**) とユーロリジンの反応

これら一連の反応は色素クラウンエーテルの合成にも応用できると考えられる。クラウンエーテル等の大環状エーテル類が種々の金属イオンを取り込むことはよく知られており、Junek らは 564 nm に吸収のある発色団と連結した色素クラウンエーテルを合成している [12]。そこで (**1b**) に *N*-フェニルアザ-15-クラウン-5-エーテルを酢酸中 26 時間加熱還流して反応させたところ、収率こそ 29% とそれほど高くなかったが目的とする色素クラウン化合物 (**5b**) を得ることができた。

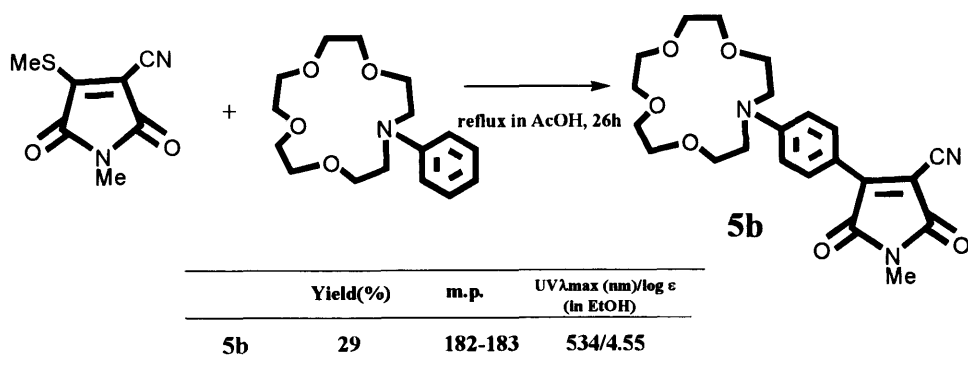


図 2.2.7 4-メチルチオマレイミドと N-フェニルアザ-15-クラウン-5-エーテルとの反応

これらの反応は、 π 電子過剰分子の芳香族アミンと π 電子不足分子である (1b) とが π 錯体を形成した後、立体障害の少ないアミノ基のパラ位と δ 結合を作り、メチルメルカプト基の脱離を伴って反応が完結する反応機構で進行するものと推定される。

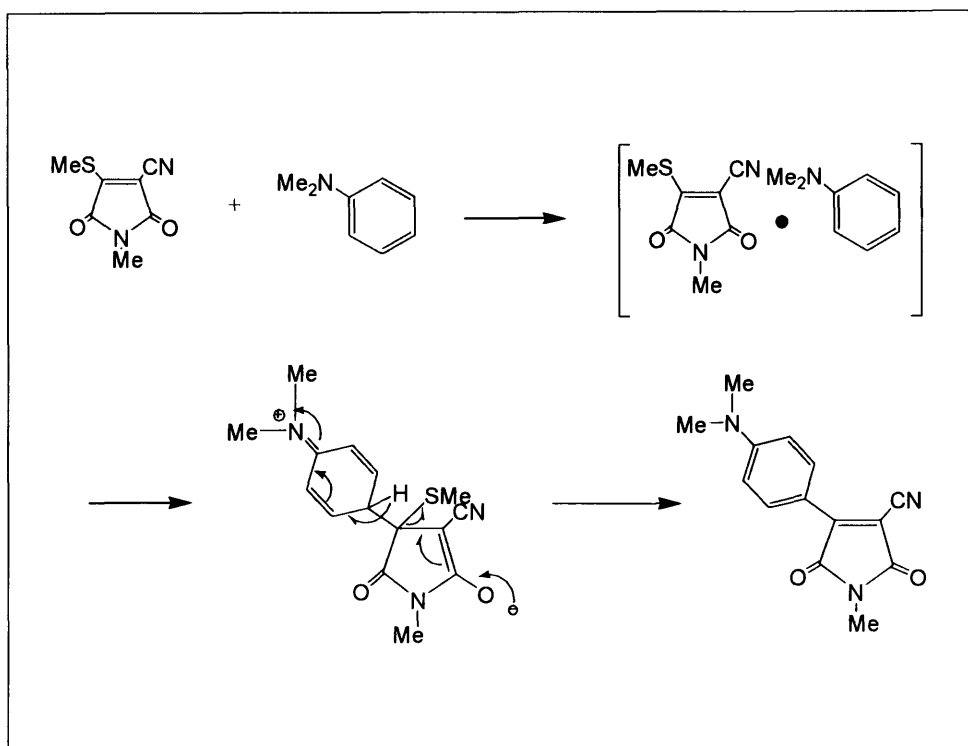


図 2.2.8 推定される反応機構

合成した 4-アリアルマレイミド誘導体 (3a-i, 5a-b) の可視部吸収極大はアクリロニトリル誘導体 (2) よりも 50 nm 以上深色移動しており、アクリロニトリル

誘導体のエステル基(3)をシアノ基(2)に代えると深色移動したように、すべてのシアノ体(3d-g)の方がエステル体(3a-c)よりも40 nm以上深色移動し、その λ_{\max} を540 nm前後に有する化合物であった。

次に、(3a-g)の3位の置換基効果をより明確にするために(3a)の脱エステル化を試みた。化合物(3a)をポリリン酸中150°Cで処理すると、13%の収率で目的とする脱エステル体(3h)が得られた。この(3h)のUV吸収極大は459 nmに現われ、(3a)より36 nm浅色移動し、モル吸光係数は $\log \epsilon = 4.24$ であった。このようにマレイミド環の3位の置換基によって、無置換からエステル基、シアノ基という順序で長波長側に可視部吸収極大が移動した。

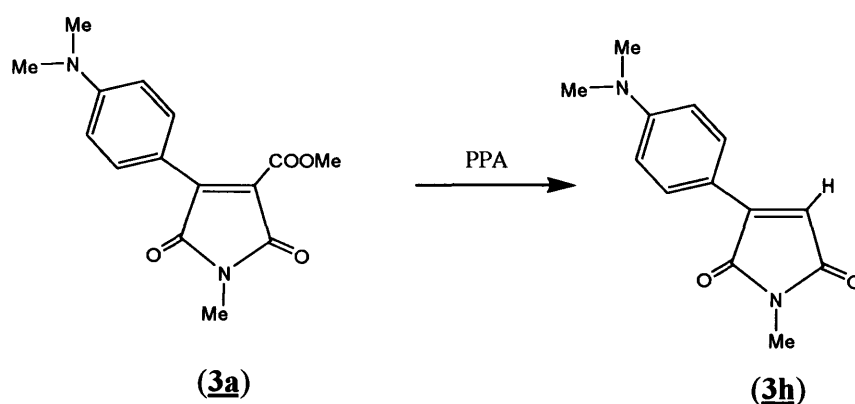


図 2.2.9 (3a)の脱エステル化による(3h)の誘導

さらに長波長側(600 nm以上)に吸収のある化合物への誘導を試みた。一般にポリメチン系色素で末端を分極率の大きな置換基にすれば、より長波長側にシフトし、しかもモル吸光係数も大きくなることが知られている。これらの方法で最も広く利用されているのがジシアノメチレン基の導入である。しかしながらポリシアノ化合物にするとその安定性は著しく低下し色素としての機能が失われる。そこでチオカルボニル基の分極率の高さに着目した。このチオカルボニルの性質を応用した例としてThiomichler's Ketone分析試薬が知られている[13-15]。この試薬は酸化剤により硫黄原子のカップリング反応を起こし、650 nmに吸収がある色素に変化する。この性質を利用して、水道水中の残留塩素の定量が行われている。

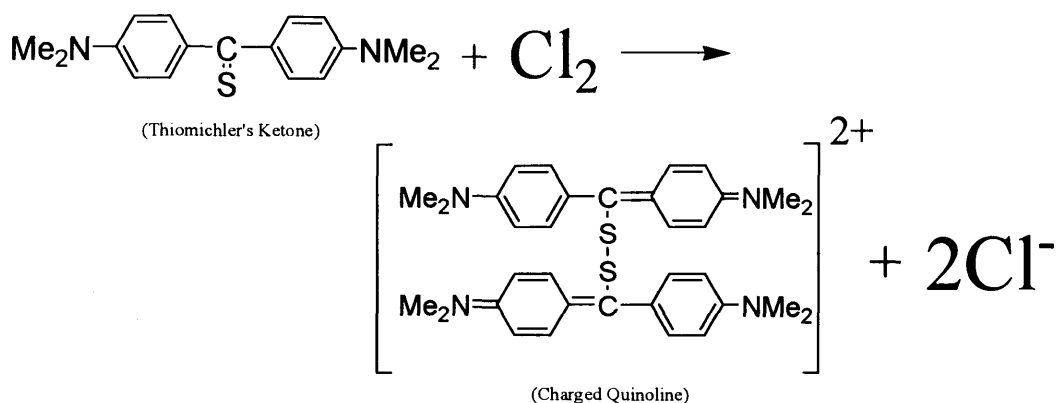


図 2.2.10 Thiomichler's Ketone 分析試薬による塩素滴定

そこで、化合物 (3d)、(3e)、(5a) のマレイミド環のカルボニル基のチオカルボニル化を試みた。化合物 (3d)、(3e)、(5a) を Lawesson 試薬[16]存在下トルエン中で加熱還流すると、硫化生成物 (4d)、(4e) および (4a) をそれぞれ 72%、49%、59%の収率で得ることができた。

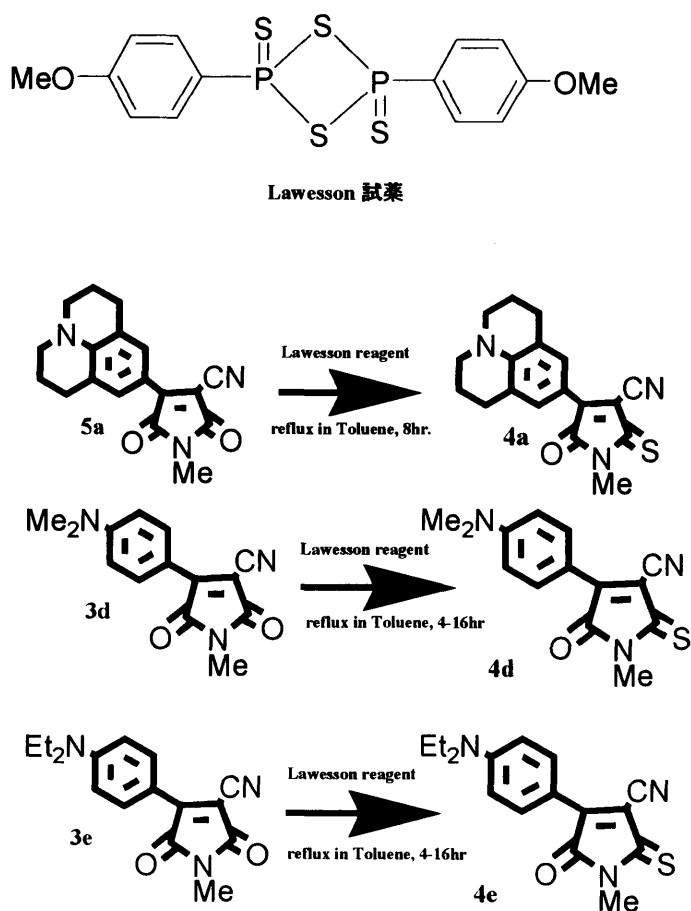


図 2.2.11 Lawesson 試薬による (5a)、(3d)、(3e) のチオカルボニル化

これらの反応溶液は鮮やかな青色で、電子スペクトルでの吸収がカルボニル化合物よりもさらに長波長側にシフトすると推測された。また、Lawesson 試薬の過剰投入や反応時間の延長など幾つかの反応条件を試したが、2つのカルボニル基の同時硫化生成物は単離できなかった。これは *N,N*-ジアルキルアニリンのフェニル基と Lawesson 試薬との間の立体障害のためであると推測され、立体的自由度の大きい2位のカルボニル基が硫化されていると推定される。このような位置選択的チオカルボニル化反応は、これまでもいくつか知られている [17, 18]。

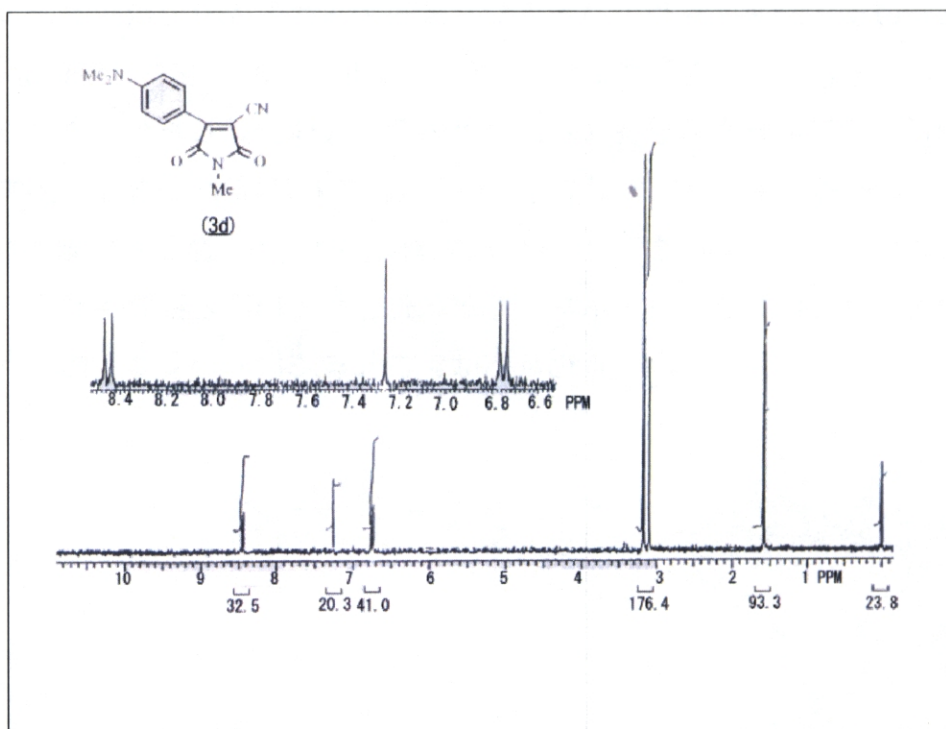


図 2.2.12 (3d)の¹H-NMR スペクトル

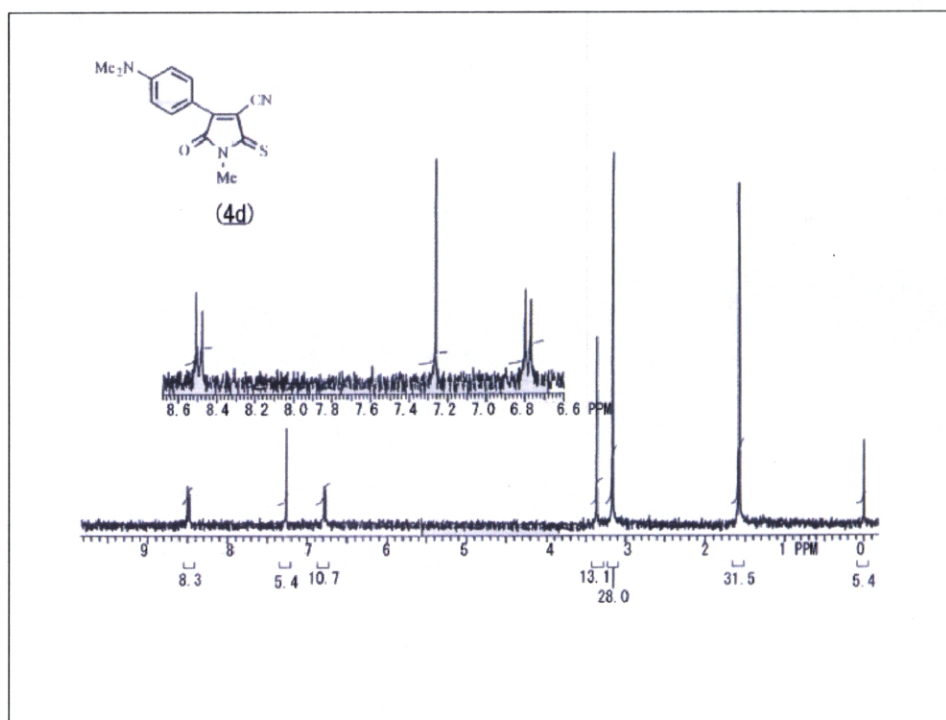


図 2.2.13 (4d)の¹H-NMR スペクトル

今回合成したチオカルボニル化合物 (4a, 4d, 4e) での Tiomichler's Ketone 試薬としての機能の検討は行わなかったが、マレイミドの一方のカルボニル基がチオカルボニル基になるだけで分極率が高くなり、吸収極大が 70 nm 以上深色移動したことは非常に興味深い。ジアリールチオケトン類が空气中で速やかに酸化されジアリールケトン類へ変化する一般的知見のとおり、チオカルボニル化合物は不安定と考えられるが、(4a, 4d, 4e) は開放系で室温下しかも日光が当たる条件で数週間放置しても、顕著な劣化は見られなかった。この安定性は工学的応用の見地からも好ましい。

表 2.2.1 (3a-5b) の収率、融点、最大吸収波長

Compound	Yield(%)	Melting point	UV λ max (nm)/log ϵ (in EtOH)
3a	64	87-91	495/3.65
3b	36	(oil at r.t.)	508/4.24
3c	14	180-183	478/4.08
3d	87	222-226	543/4.85 (inDMSO)
3e	53	184-187	544/4.51
3f	35	121-124	547/4.35
3g	38	206-210	534/4.24
3h	13	218-220	459 /4.24
4a	59	261-264	665/4.66
4d	72	>300	624/ 4.31
4e	49	189-190	614/4.50
5a	85	236-238	576/4.57
5b	29	182-183	534/4.55

発色の機構は、メロシアニン発色系と同様、シアノ基やカルボニル基の電子吸引効果とアミノ基の電子押し出し効果による push-pull 型分子内 CT と考えられる。このことからメタ位のメチル基やエステル基の立体効果に起因する π 平面性の減少による浅色効果も理解できる。なお、これら一連の化合物中、蛍光を示すものは見出されなかった。

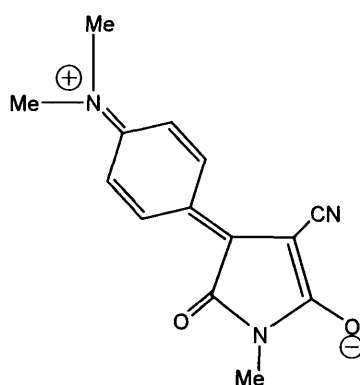


図 2.2.14 (3d)の発色機構

最後に、得られた化合物の中で代表的なものを選び、濃度を一定にし(1.0×10⁻³ mol/l), 電子スペクトルを測定した。マレイミド環の 3 位の無置換体(3h)からシアノ基になると深色移動し、さらにフェニル基上のアミノ基を環状にすることによってさらに深色移動していることが明らかである。さらにチオカルボニル化によって、より深色移動し、モル吸光係数も大きくなったことがわかる。

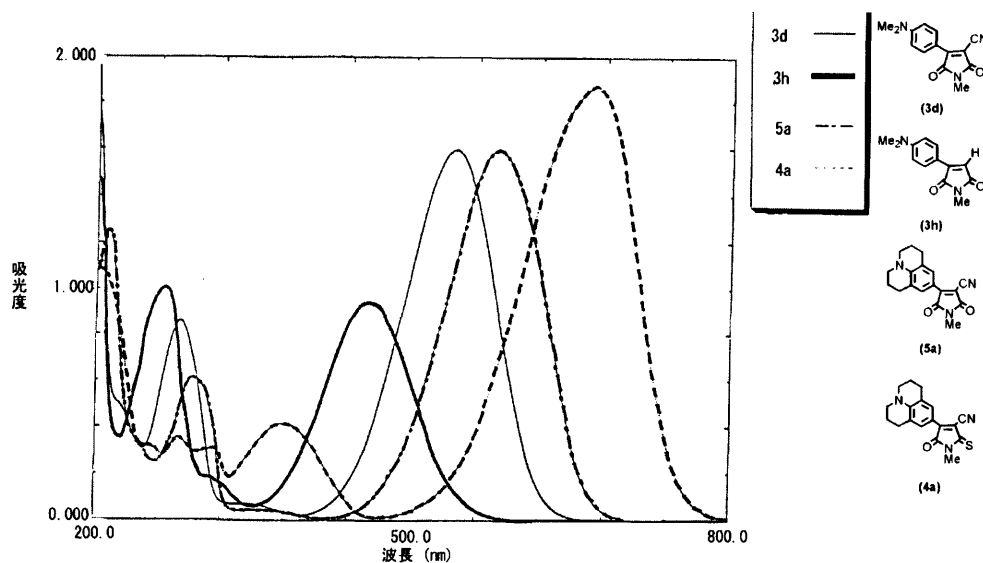
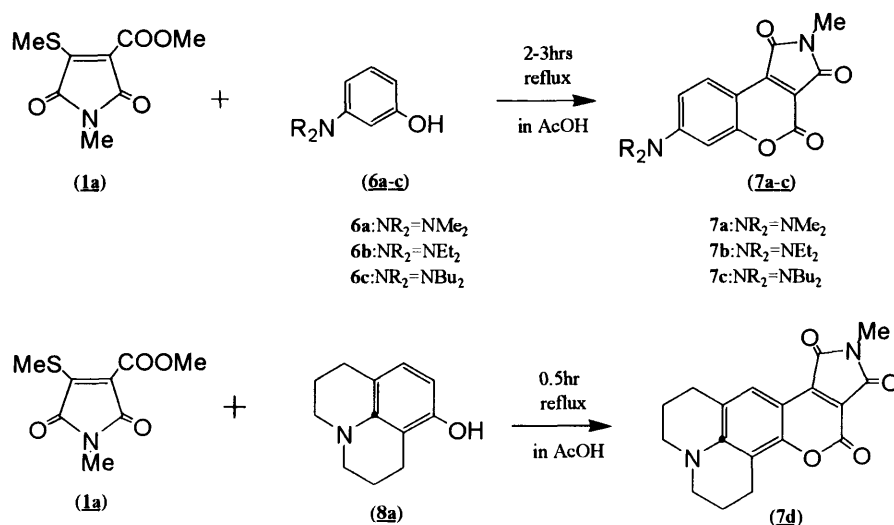


図 2.2.15 (3d), (3h), (5a), (4a)の電子スペクトル(1.0×10⁻³(mol/l), エタノール中室温)

7-ジアルキルアミノ-2-メチルクロメノ [3,4-c]-ピロール-1,3,4-トリオン誘導体の合成

3-メトキシカルボニル-4-メチルチオマレイミド (1a) と *N,N*-ジアルキルアニリン類との反応をピロロクマリン誘導体の合成に応用した。1-メチル-7-ジメチルアミノクマリンはクマリン系レーザー用色素として有用な化合物である[19]。*N,N*-ジメチルアニリン類のパラ位に容易にマレイミド環を導入できたことから、*N,N*-ジメチルアニリンのフェニル基の3位に水酸基が存在すればマレイミドの3位のエステル基と閉環することは容易に推測できる。そこで *N,N*-ジメチル-3-アミノフェノール (6a) と (1a) をこれまでの反応と同様、酢酸中で2時間加熱還流したところ、予期通り閉環した化合物 (7a) を 77%の収率で得ることができた。同様に *N,N*-ジエチル-3-アミノフェノール (6b)、*N,N*-ジブチル-3-アミノフェノール (6c)、環状アミン誘導体ユーロリジン (8a) とともに容易に反応し、対応する生成物 7-ジアルキルアミノ-2-メチルクロメノ [3,4-c]-ピロール-1,3,4-トリオン (7b-d) が各々91%、97%、96%の収率で得られた。これらの生成物はアルキル基のかさ高さに影響されず、いずれの場合も高収率で得られた。



	Yield	m.p.	$\lambda_{\max}(\text{nm})/\log \epsilon$ (in EtOH)
7a	86	326-329	517(4.41)
7b	91	258-261	525(4.47)
7c	97	213-216	526(4.40)
7d	96	316-319	552(4.41)

図 2.2.16 新規ピロロクマリン誘導体の合成

一方、*N,N*-ジブチル-3-アミノフェノール (6c) と (1b) との反応は容易に生じたが、得られた生成物は (1a) との反応で得られた (7c) と同一の化合物であった。これは反応中間体のイミノ体 (9) が反応溶液中に存在する水によって加水分解を受けたためと考えられる。

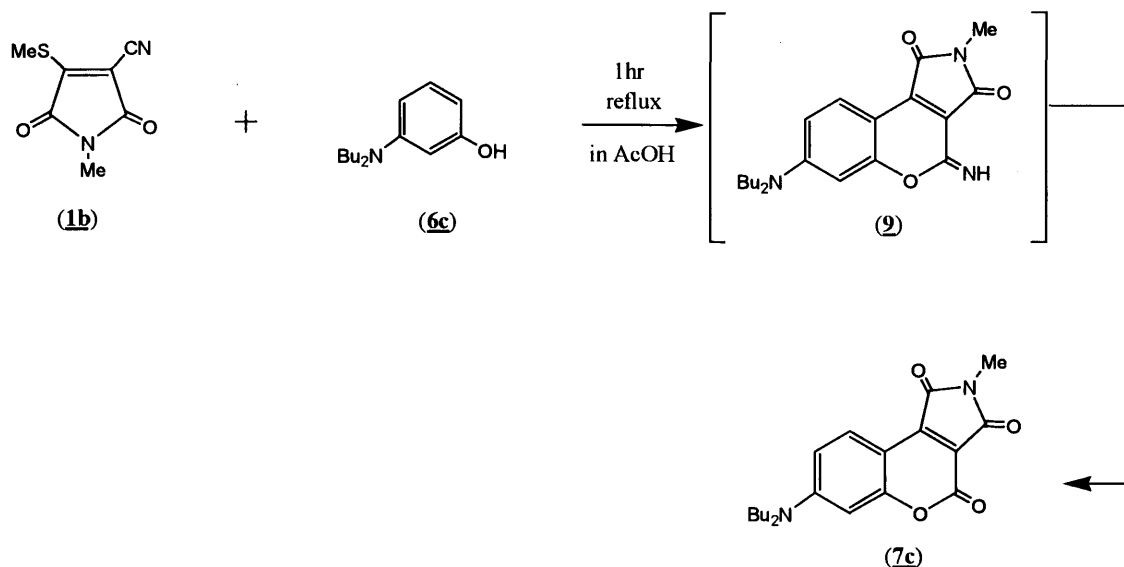


図 2.2.17 *N,N*-ジブチル-3-アミノフェノールとの反応

(1b) と、(6c) のジアルキルアミノ基を水酸基に変えたレゾルシン (10) との反応ではクマリン誘導体 (7e) がわずか 1.8% の収率で得られたにすぎなかった。

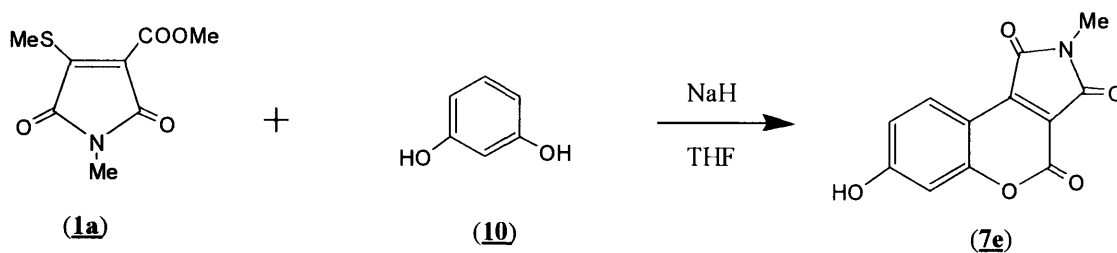


図 2.2.18 レゾルシンとの反応

しかしながら、(1a) と (10) をテトラヒドロフラン中、水素化ナトリウムの存在下加熱還流すると (7e) が 60% の収率で得られた。

以上のように、4-メチルチオマレイミド誘導体 (1a) (1b) を使用して、3環性複素環化合物であるクマリン誘導体 (7a-e) を収率よく合成できることを明らかにした。

2-2-2 新規 *N,N*-ジアルキルアニリン誘導体の $S_1 \leftarrow S_0$ 励起エネルギー計算

手法

分子力学法、半経験的分子軌道法、*ab-initio*分子軌道法を用いた。使用したソフトウェアは、分子力学法と半経験的分子軌道法(ZINDO法)については Cache work System [20], *ab-initio*分子軌道法については Gaussian94, 98, 98W [21], MOLPRO [22]を用いた。使用した計算機は次の通りである。

Dell Precision 300 (CPU Pentium 4 1.4GHz, 256MB main memory)

COMPAQ Alpha station XP1000 (CPU alpha 21164A 667MHz, 512MB main memory)

HPC P4 SU-SE Linux (CPU Pentium 4 2.6GHz, 1GB main memory)

4-(4-ジアルキルアミノフェニル)-1-メチル-2,5-ジオキソ-1*H*ピロール誘導体の吸収スペクトル計算

新規色素(3a-5b)の $S_1 \leftarrow S_0$ 垂直遷移エネルギーについて、各計算手法の予測精度の検証を行い、色彩予測と分子構造の関連について検討、考察を行った。

最初に CaChe work System の分子力場計算モジュール CONFLEX [23]を用いて中央のメチン鎖の2つの捻り角に対して最安定および2番目に安定な配座を探索後、各々について MOPAC PM3 [24]で構造最適化を行い最安定配座を求めた。この構造を DFT(B3LYP) [25]/cc-pVDZ [26]で再度最適化して最終構造とし、各スペクトル計算に用いた。ただし、(5b)のみ、計算コストの制約上 3-21G に N, S, O 各原子上に軌道指数 0.8 の d 軌道を加えた基底関数で構造最適化を行った。用いたスペクトル計算手法は、ZINDO と TD-DFT である。TD-DFT については、溶媒効果を PCM(Polarized Continuum Model) モデル [27] による SCRF(Self Consistent Reaction Field) 計算を用いて見積もった。

ZINDO 計算によって得られた最大吸収波長は、分子量の小さいものでは実験値

と良好な一致を見ることができたが、共役系が延びるにつれて短波長側にずれてゆく傾向が見られた。これは PPP や INDO/S 法では良く知られた現象であり、メロシアニン系色素のように π 電子が動的分極を起こしやすいソフトな系の場合には、二電子反発積分の分極エネルギー項が過大に評価されるためとされている [28]。興味を持たれるカルボニル基からチオカルボニル基への変換 (3d→4d) による長波長シフトは、ZINDO では再現できなかった。ZINDO の計算結果は最適化構造に敏感であり、例えば (4d) において、MOPAC PM3 で得られた構造に対する予測値と DFT (B3LYP)/cc-pVDZ による最適構造に対する予測値でほぼ 100 nm の乖離が見られた。

表 2. 2. 2 ZINDO による $S_0 \rightarrow S_1$ 垂直遷移エネルギー (構造最適化: PM3 および B3LYP/cc-pVDZ)

	$\lambda_{\max}(\text{nm})$		Oscillator Strength		Weight of Main Configuration and Character		HOMO (eV)		LUMO (eV)	UV $\lambda_{\max}(\text{nm})/\log \epsilon$ (In EtOH)
	ZINDO//PM3	ZINDO//DFT	ZINDO//PM3	ZINDO//DFT	ZINDO//PM3	ZINDO//DFT	PM3	PM3		
3a	381	414	0.34	0.54	0.91(H->L)	0.95(H->L)	-8.63	-1.62		495/3.65
3b	375	420	0.17	0.57	0.79(H->L), 0.27(59->62)	0.95(H->L)	-8.62	-1.49		508/4.24
3c	358	412	0.35	0.59	0.90(H->L)	0.95(H->L)	-8.73	-1.61		478/4.08
3d	385	418	0.32	0.62	0.86(H->L)	0.96(H->L)	-8.76	-1.86		543/4.85 (In DMSO)
3e	385	424	0.42	0.65	0.94(H->L)	0.96(H->L)	-8.70	-1.83		544/4.51
3f	395	425	0.33	0.65	0.90(H->L)	0.96(H->L)	-8.67	-1.83		547/4.35
3g	396	423	0.03	0.34	0.83(H->L), 0.27(48->52)	0.93(H->L)	-8.75	-1.74		534/4.24
3h	344	380	0.39	0.49	0.92(H->L)	0.93(H->L)	-8.62	-1.28		459/4.24
4a	442	500	0.44	0.74	0.94(H->L)	0.95(H->L)	-8.48	-2.40		665/4.66
4d	379	481	0.35	0.70	0.87(H->L), 0.33(44->49)	0.94(H->L)	-8.77	-2.46		624/ 4.31
4e	434	488	0.45	0.73	0.93(H->L)	0.94(H->L)	8.69	2.43		614/4.50
5a	391	435	0.41	0.65	0.96(H->L)	0.96(H->L)	8.48	-1.79		576/4.57
5b	391	415	0.05	0.64	0.95(H->L)	0.96(H->L)	-8.82	-1.85		534/4.55

チオカルボニル基を有する色素 [29] やメソイオニック型の含硫黄化合物 [30] の $n-\pi^*$ および $\pi-\pi^*$ 吸収スペクトル波長の予測には、TD-DFT が実験値との定量的一致を与える報告がある [31]。そこで、3 種類 (SVWN [32], BPW91 [33], B3LYP) の交換相関ポテンシャルを用いて TD-DFT 計算を行い、 λ_{\max} の予測を行った。基底関数は概ね 6-31+G* を用いたが、収束が得られなかった (3a) (SVWN, BPW91), (3f) (BPW91), (3g) (SVWN, BPW91), (4a) (SVWN) については 6-31G* を用いた。基底関数の影響は複雑であるが、Fabian らの TD-DFT による含硫黄化合物の $S_1 \leftarrow S_0$ 垂直遷移エネルギー計算では、6-31+G* の代わりに 3-21+G* を用いてもほとんど λ_{\max} や振動子強度は変化しないケースが報告されている

[34]。その一方、ブタジエンの 1^1B_{1u} , 2^1A_{1g} の TD-DFT 計算では広がった基底関数 (diffuse function) を加えることによって、励起エネルギーが大きく低下することが報告されており [35]、TD-DFT の予測結果は π 共役系のタイプにも強く依存することが推測される。本研究では、PCM モデルによる SCRF 計算を併せて行い溶媒効果も考慮した。(ただし、SCRF 計算による構造最適化は行っていない。)

表 2. 2. 3 TDDFT による $S_0 \rightarrow S_1$ 垂直遷移エネルギー (構造最適化: B3LYP/cc-pVDZ)

	$\lambda_{\max}/\text{oscillator strength}$			Weight of Main Configuration and Character	HOMO(a.u.)	LUMO(a.u.)	UV λ_{\max} (nm)/log ϵ (in EtOH)	
	in vacuum (* 6-31G*)							in EtOH, PCM
	SVWN	BPW91	B3LYP					B3LYP
3a	536/0.32*	526/0.32*	469/0.41	508/0.44	0.62(H->L)	-0.209	-0.104	495/3.65
3b	550/0.37	541/0.37	473/0.46	508/0.49	0.62(H->L)	-0.207	-0.103	508/4.24
3c	552/0.33	541/0.33	470/0.42	507/0.44	0.63(H->L)	-0.211	-0.107	478/4.08
3d	540/0.36	530/0.37	472/0.44	501/0.50	0.61(H->L)	-0.221	-0.119	543/4.85 (inDMSO)
3e	542/0.40	534/0.40	477/0.48	504/0.55	0.61(H->L)	-0.217	-0.117	544/4.51
3f	547/0.42	539/0.47*	481/0.51	507/0.58	0.61(H->L)	-0.215	-0.116	547/4.35
3g	617/0.23*	605/0.23*	532/0.28	578/0.32	0.63(H->L)	-0.217	-0.120	534/4.24
3h	534/0.30	522/0.30	450/0.36	494/0.38	0.63(H->L)	-0.206	-0.096	459 /4.24
4a	606/0.40*	610/0.41	553/0.51	577/0.59	0.59(H->L),0.12(H-2->L)	-0.208	-0.123	665/4.66
4d	605/0.37	597/0.37	532/0.46	559/0.54	0.59(H->L),0.14(H-2->L)	-0.219	-0.129	624/ 4.31
4e	607/0.40	600/0.41	538/0.50	562/0.58	0.59(H->L),0.14(H-2->L)	-0.216	-0.127	614/4.50
5a	553/0.39	544/0.39	492/0.48	520/0.55	0.60(H->L)	-0.209	-0.113	576/4.57
5b	560/0.35	547/0.36	476/0.52	504/0.58	0.61(H->L)	-0.223	-0.121	534/4.55

PM3 の最適化構造での ZINDO (以下これを ZINDO//PM3 と表記) は実験値との相関が貧弱であるが、ZINDO//DFT では全体的に短波長側に予測されるもののおおむね系統的な相関が得られている。この結果は、 λ_{\max} 予測値は構造最適化精度に敏感であることを示唆している。(3d) と (4d) について PM3 と B3LYP/cc-pVDZ による最適化構造を比較したところ、PM3 ではマレイミド環内の窒素と結合する 2 つの C-N 結合と反対側のジメチルアミノ基の C-N 結合が長めに算出されているのが特徴的である。中央単結合周りの捻り角に関しても PM3 では概ね捻れた構造を予測するが、DFT では大きな立体障害が存在する (3g) を除いてほぼ平面な構造を予測する。このような最適化構造の微妙な違いが、 λ_{\max} 予測値に影響していると考えられる。

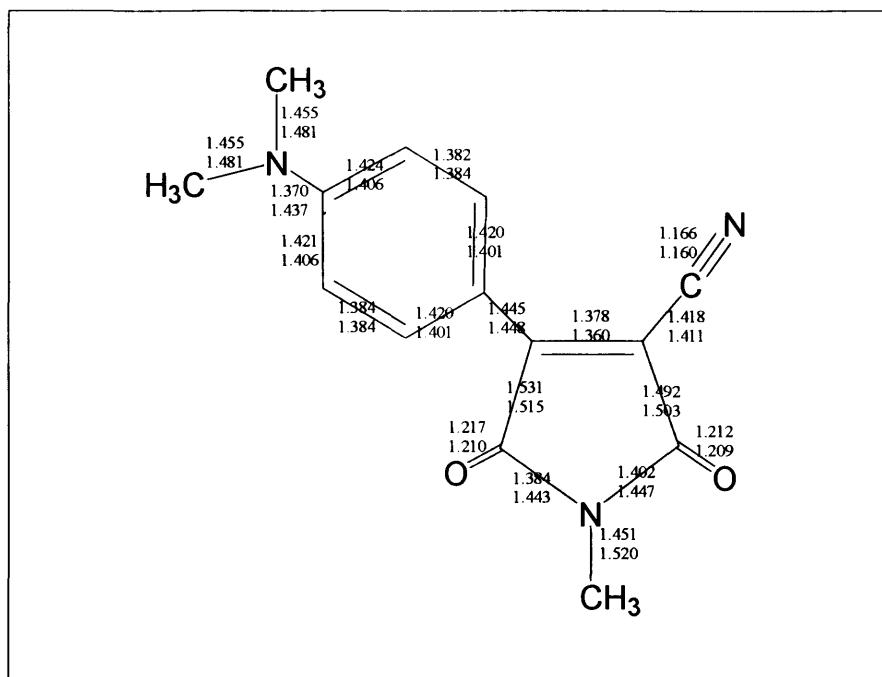


図 2. 2. 19 (3d) の結合長 (上段: B3LYP/cc-pVDZ, 下段: PM3)

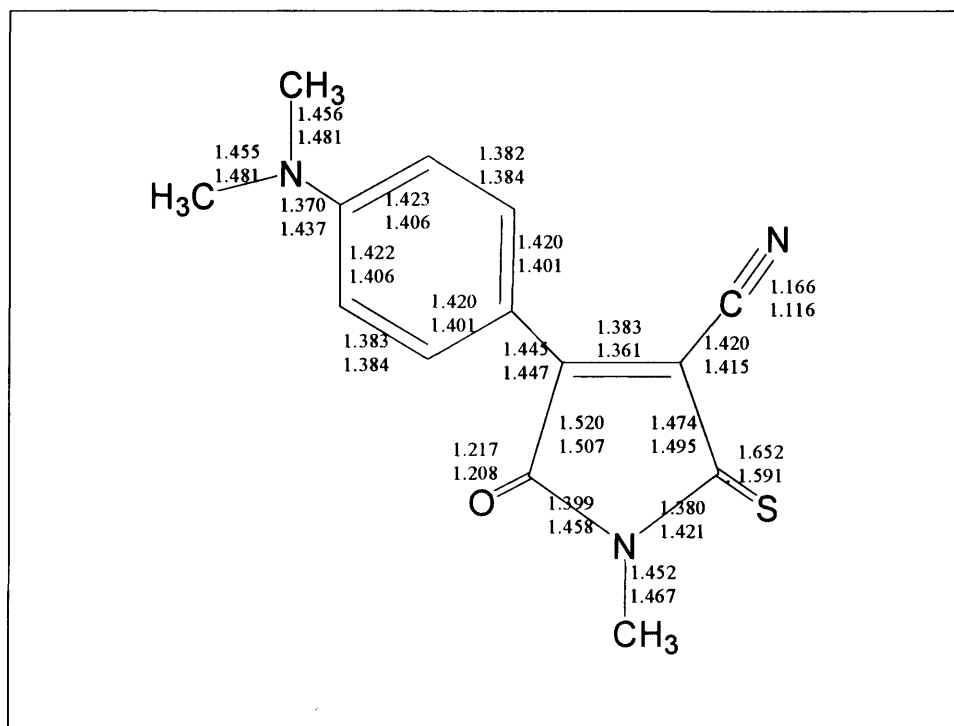
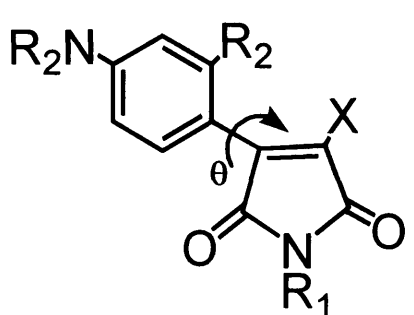


図 2. 2. 20 (4d) の結合長 (上段: B3LYP/cc-pVDZ, 下段: PM3)



entry	PM3	B3LYP/cc-pVDZ
3a	32.2	23
3b	45.2	22
3c	31.2	24
3d	-38.8	0.0
3e	-39.6	1.4
3f	37.2	0.0
3g	103	135
3h	-33.8	0.0
4a	38.5	0.8
4d	39.5	0.0
4e	39.2	1.8
5a	-140	0.5
5b	76.9	0.9

図 2.2.21 (3a-5b)のねじり角予測

以上の結果をまとめると、各種計算による λ_{\max} 予測値と実測値との相関について以下の知見(1-6)が得られた。

1. マレイミド環の3位の置換基の長波長シフト効果は ZINDO, TDDFT で定性的に再現された。シアノ基導入によって LUMO の位置が深くなることから、長波長シフトが定性的に説明される。しかし、シアノ基とカルボキシメチル基の違いは明らかでない。

2. チオカルボニル基を有する一連の化合物の電子スペクトル計算が行われており[36, 37]、TD-DFT による $\pi-\pi^*$ 予測吸収波長は実験値と良好な一致(30 nm 以内の誤差)が得られている[29]。長波長シフトの原因については、硫黄原子の導入による分極率の増加のためとされている[38]。本計算では、チオカルボニル基の導入による長波長シフトは各手法で定性的に再現されたものの、絶対値の乖離はかなり大きい。例えば(4a) (TDDFT (B3LYP)+PCM//DFT)で 88 nm の実験値との乖離がある。(3d)と(4d)では、分子構造、励起状態の性格(HOMO \rightarrow LUMO $\pi-$

π^* 励起)、HOMO/LUMO の分布の違いは見られない。(4d) の LUMO が (3d) に比べて低い位置にあり、HOMO のエネルギーレベルがほぼ同じことから、長波長シフトは硫黄原子の導入による LUMO の低下によって説明される。実測値と計算値の乖離に関して、分子内 CT の性格を持つ電子励起では交換相関ポテンシャルがこのような電荷分離を記述する柔軟性に欠けているために励起エネルギーを過大に算出することが原因と考えられる。実際、Tozer らは、オリゴペプチドの各励起エネルギーを例にしてペプチド残基間 CT 励起エネルギーについて TDDFT が大幅に過大算出すると報告している [39]。一方、Petiau らは、彼らの計算値と実験値の良好な一致から、残基間 CT 励起エネルギーについては問題が残るが、分子内 CT (NV_1 , NV_2 励起) については、DFT は高精度な結果を与えると報告している。本研究で対象にした分子内 (アルキルベンゼン→マレイミド) CT タイプの励起に対する TDDFT (B3LYP) 励起エネルギー計算値は、Petiau のケースと異なり、実験値よりかなり短波長側に算出された。

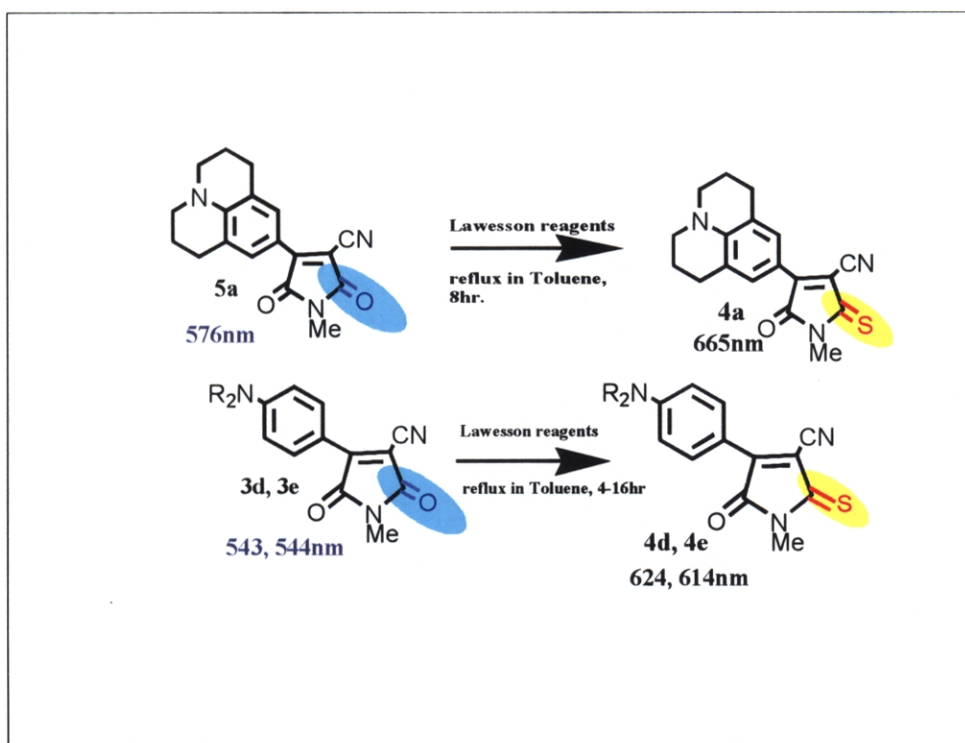


図 2. 2. 22 チオカルボニル基導入による長波長シフト

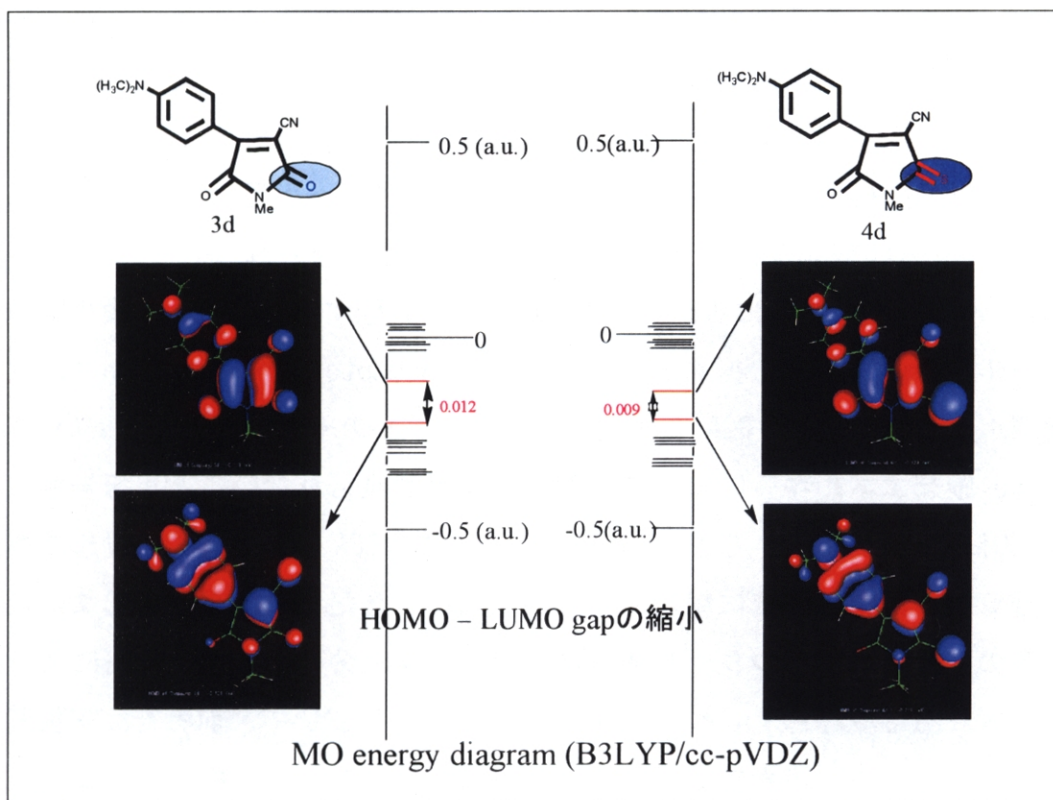


図 2. 2. 23 チオカルボニル基導入による長波長シフトの定性的解釈

3. (3g) の吸収極大に関して、メチル基の立体障害に起因する中央単結合の撓れによる π 共役の弱まりのため、同骨格を有する (3d) より若干の短波長シフトを示すと考えられる。確かに (3d, 3h) と比較して 2 つのアリール平面が大きくひずんでいるものの、励起の性格 (HOMO \rightarrow LUMO: 分子内 CT) や HOMO, LUMO の分布に顕著な違いはない。しかし TDDFT//DFT, TDDFT (B3LYP)+PCM//DFT は逆に長波長シフトを予測し、振動子強度も他の化合物より小さい。振動子強度が他と比較して小さいので、他の配置との混合 (価電子-Rydberg 混合等) による TD-DFT の計算精度の限界が考えられる。

4. 無置換体 (3h) に関して、平面構造をとっているにも関わらず TD-DFT 計算値が実験値より長波長側に予測される。この異常は ZINDO//DFT では見られない。これについては別の原因が考えられる。

5. マレイミド環の 1-位のメチル基を水素に変換すると、実験では若干の短波長シフトを示す (17 nm)。ZINDO では 8 nm の短波長シフトを予測するが TD-DFT では逆に長波長シフトを予測する。メチル基の超共役効果が TD-DFT では適切に扱えないためと考えられる。

6. 交換相関ポテンシャルに対する TD-DFT の λ_{\max} 予測値の依存性については、SVWN および BPW91 は、B3LYP と比較して実験値との一致が概ね良好である。PCM による溶媒効果を加えると若干実験値よりも長波長側へ出過ぎる。B3LYP で見られた (3g, 3h) の異常な長波長予測は SVMN, BPW91 でも改善されていない。特に (3g) は 100 nm 近く長波長側に算出される。Rydberg 状態については、交換相関ポテンシャルの無限遠方での振る舞いを補正した (Asymptotic Correction : AC) 交換相関ポテンシャル と GGA 交換相関ポテンシャルの予測精度が優れているが、Valence 励起エネルギーについては顕著な向上は見られないことが報告されている [40]。小分子については Casida らによって、GGA 近似の価電子励起エネルギー計算の良好性がすでに報告されている [41]。ただし、価電子励起エネルギー計算の交換相関ポテンシャル依存性については、分子や励起の性格によってまちまちである。たとえばポリエンの 1^1B_{1u} , 2^1A_g において、前者では実験値を過小評価する一方で後者では過大評価する [35]。一方、直鎖ポリメチン色素の HOMO-LUMO 励起 (ポリエンの 1^1B_{1u} に相当) エネルギーの TDDFT 予測値は 1eV ほど過大評価する [42]。このように、HOMO-LUMO 励起で記述される励起状態のエネル

ギーでも、ポリエンとポリメチンでは、TD-DFT 計算は相反する結果を与えることがあり、メチン鎖末端の電子効果の重要性が示唆される。

最後に、未知分子の π - π^* λ_{\max} 予測として、2つのカルボニル基を両方ともチオカルボニル基に置換した化合物 (5d) を計算した。 λ_{\max} は 652 nm と算出された (TDDFT (B3LYP)/6-31G*)。仮に (4d) の実験値と計算値 (TDDFT (B3LYP)/6-31G*) の λ_{\max} 差 92 nm を加えると、(5d) の λ_{\max} 実測値は 742 nm と見積もられる。価電子励起状態では価電子-Rydberg 混合が起きていることが、振動子強度の CASPT2 との大きな違いから推測される [39]。(5d) の場合も、振動子強度が (4d) よりかなり小さいので、他の価電子励起状態や Rydberg 励起状態の混入によるエネルギー分裂によって励起エネルギーの過少見積りが起きている可能性がある。混入をのぞけば若干短波長側へ補正されるものの、近赤外 AlGaAs 半導体レーザーの感度領域にまで至ると期待される。以上の考察から、(5d) は合成上の困難を解決できれば熱および光安定性に優れた光情報記憶デバイス材料としての応用が期待される。

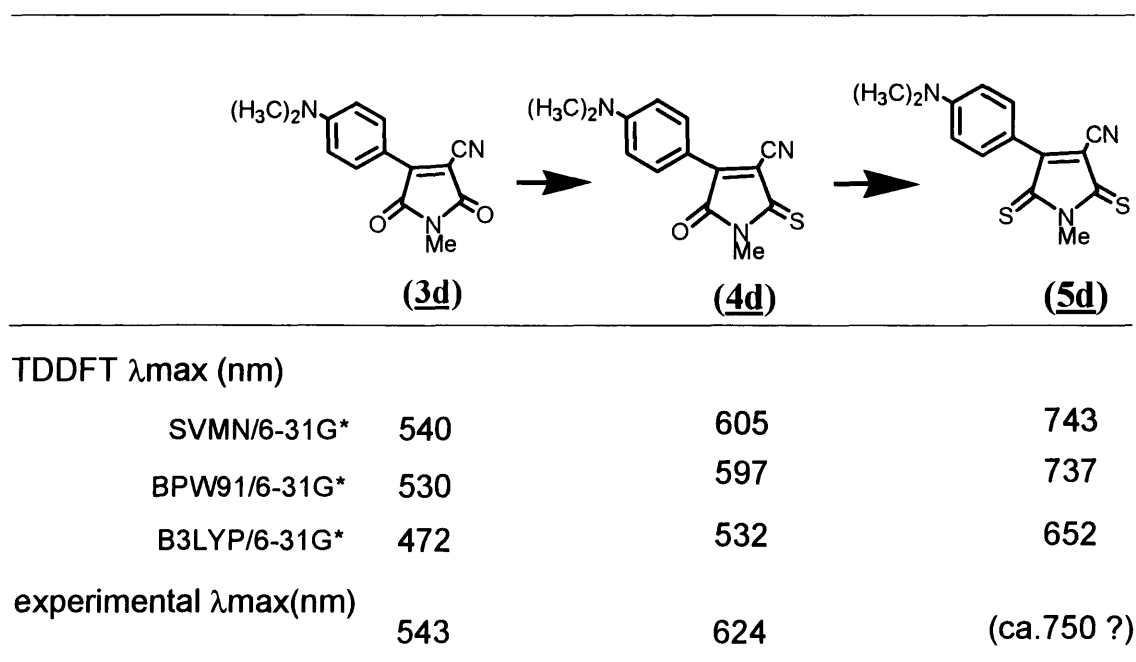


図 2. 2. 24 未合成化合物 (5d) の吸収波長予測

2-2-3 まとめ

π 電子過剰芳香族アミン化合物と 4-メチルチオマレイミド誘導体(1a), (1b)の反応は、酢酸中で加熱還流するだけで容易に起こり、メチルチオ基との置換生成物を好収率で得ることができた。 π 電子過剰分子の中に水酸基が存在すれば、(1a), (1b)のエステル基やシアノ基と容易に閉環し、対応するピラン環を形成し、3環性複素環化合物であるクマリン誘導体(7a-e)に誘導できることも明らかになった。

これまでマレイミド誘導体は Michael 反応や Diels-Alder 反応のようにその二重結合が主に利用されてきたが、本研究のようにシアノ基やエステル基も同時に複素環構築に利用できたことは、(1a)および(1b)の合成試薬としての柔軟性を示唆している。また、ピラン環を形成しても色は退色せず、吸収極大が 517 ~ 552 nm に吸収があるのは興味深い。本章で述べた 4-メチルチオマレイミド誘導体を利用する方法は、新しい多環性複素環化合物合成の有用かつ便利な方法である。

置換基効果について整理すると以下のような結果になる。マレイミド環の 3 位の置換基は水素、メチルエステル基、それにシアノ基の順序で深色移動している。またジアルキルアミノ基のアルキル基はメチル基よりもエチル基、それにブチル基のほうが若干長波長側に吸収を示し、環状になったユーロリジンの場合が最も深色移動している。4-アリアルマレイミド誘導体の 2 位のカルボニル基のチオカルボニル化によって新規青色色素が得られたことは、工学的応用の見地からも興味ある結果である。このうち、ユーロリジン誘導体(4a)が最も長波長側(665 nm)に吸収を示した。近赤外領域に吸収を持つ既知色素はポリメチン系色素、特にシアニン色素が中心で、その中に多くの二重結合を持ちかなり分子量の大きい化合物であった。本研究で合成した化合物(3, 4, 8)の分子量は 300 前後の比較的低分子の化合物でしかも近赤外領域に吸収が伸びている。今後、色純度や一層の耐久性の向上により、CD-R 用色素やバイオメディカル色素等への応用が期待される。

また、得られた新規色素の色彩を決定している π - π^* 吸収波長 (S_1 \leftarrow S_0 垂直遷移エネルギーと近似的に対応) について、半経験的分子軌道計算 ZINDO およ

び時間依存密度汎関数法 TD-DFT による計算を行い。各計算手法の予測精度の検証および色彩予測と分子構造の関連について検討、考察を行った。両手法とも、実験値を概ね短波長側へ予測することが明らかになった。ZINDO では、パラメータ化されている二電子積分が分極効果を柔軟に反映できない限界のため、長波長領域では実験値との一致は悪化する。一方、TD-DFT の予測結果は、使用する交換相関ポテンシャルに依存するものの、ZINDO のような欠陥は見られず、外挿によって吸収波長の定量的予測が可能である。この実証例として 2 つのカルボニル基を両方ともチオカルボニル基に置換した未合成化合物 (5d) を計算した結果、 λ_{\max} 実測値は 742 nm と見積もられ、吸収端は近赤外 AlGsAs 半導体レーザーの感度領域 (780 nm) にまで至ると期待される。合成上の困難を解決できれば、耐久性に優れた光情報記憶デバイス材料としての応用が期待される。この (5d) に関する予測結果は、合成化学に対する計算化学の積極的提言の好例と考えられる。

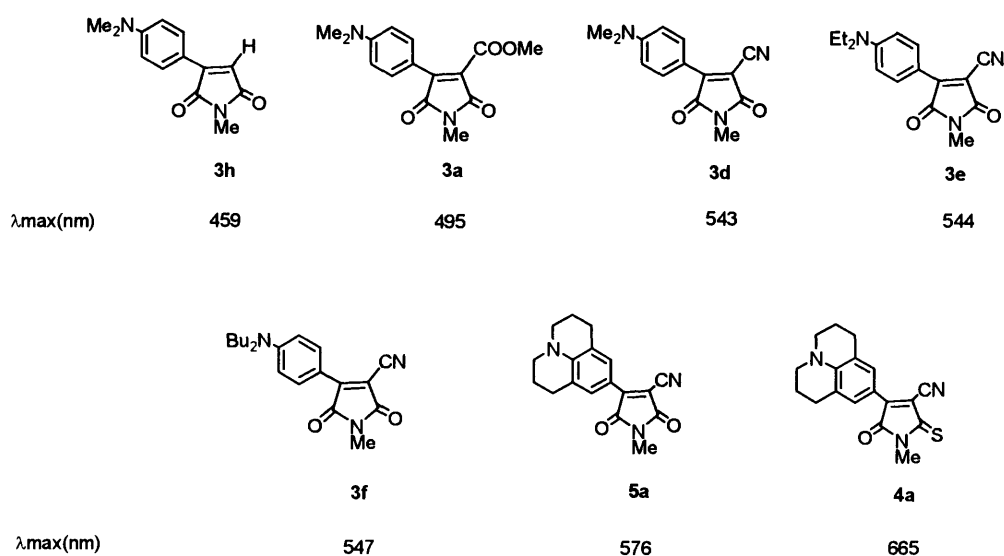


図 2. 2. 25 代表的な新規色素の極大吸収波長 (nm in EtOH)

2-3-1 シクラジン類との反応および電子スペクトル測定

序論

1958年に Bokelheide らによって合成された[2.2.3]シクラジンは、ピリジン環に2つのピロールが縮環した周辺 10π 電子系芳香族であり、医薬品の中間原料や各種有機材料として期待される興味深い化合物である[43-46]。

[2.2.3]シクラジンは、電子不足型複素環であるピリジンに、電子過剰型複素環であるピロールが二つ縮環したユニークな構造を有し、ピロール環部が未だ電子過剰状態としての反応性を示すのか、それとも周辺 10π 電子系芳香族化合物としての高い電子非極在化状態を反映した反応性を示すのか、合成化学上からも興味深い。[2.2.3]シクラジンの1位および4位に対してニトロ化や臭素化のような親電子置換反応が報告されているが、他の反応、特に炭素親電子試薬類との反応は、メトキシドアニオンによる1位への求核置換反応例が報告されているのみである[47, 48]。以下、5-シアノ-4-メチルチオマレイミドと[2.2.3]シクラジン、ベンゾ[2.2.3]シクラジン、6-ジメチルアミノ[2.2.3]シクラジンとの反応を試み、シクラジン類の反応性を明らかにするとともに、合成した新規シクラジン誘導体の電子スペクトルを測定した。これら新規誘導体は、化学的安定性が期待される[2.2.3]シクラジンを部分骨格として取り込んでいることから、色素としての安定性向上も期待される。

[2.2.3]シクラジン誘導体との反応

まず、母核化合物[2.2.3]シクラジン(1a)との反応から行った。(1a)を富永らの方法で合成し[49]、反応生成物のトルエン抽出液に直接1-メチル3-シアノ-4-メチルチオマレイミドと酢酸を加えて20時間加熱還流したが薄層クロマトグラフィー上で紫色の化合物の生成がわずかに確認できるのみで、目的物の単離に至らなかった。そこでトルエンを留去後、残留物に酢酸を加え8時間加熱還流したところ71%の収率で目的とする3-シアノ-4-([2.2.3]シクラジン-1-イル)-2,5-ジオキソ-1H-ピロール(2a)が得られた。周辺環状 10π 電子系芳香族化

化合物であるシクラジンでは、中央の窒素原子は平面性を保ち塩基性はないと考えられている[50]。しかしながら上記のように酢酸中ではインドリジン誘導体やインドール誘導体と同様、ピロールとしての反応性を保持していることは興味深い。

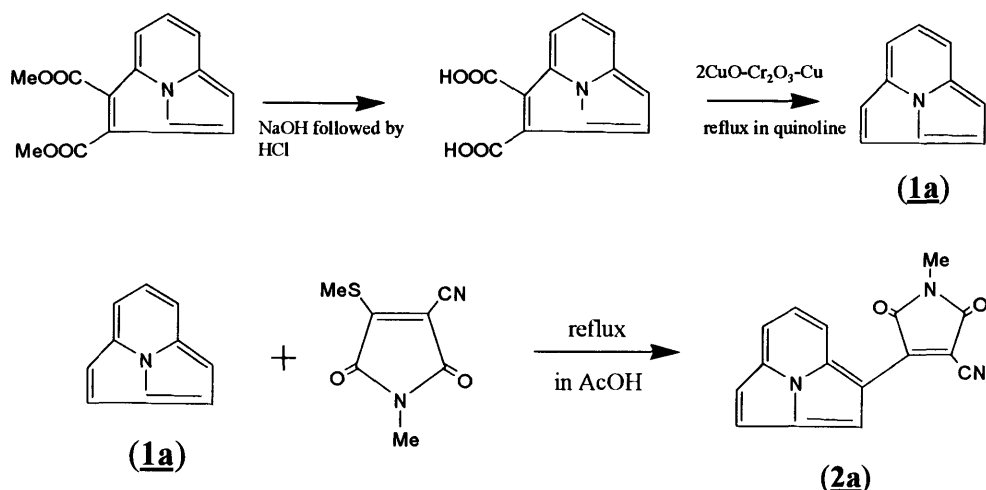
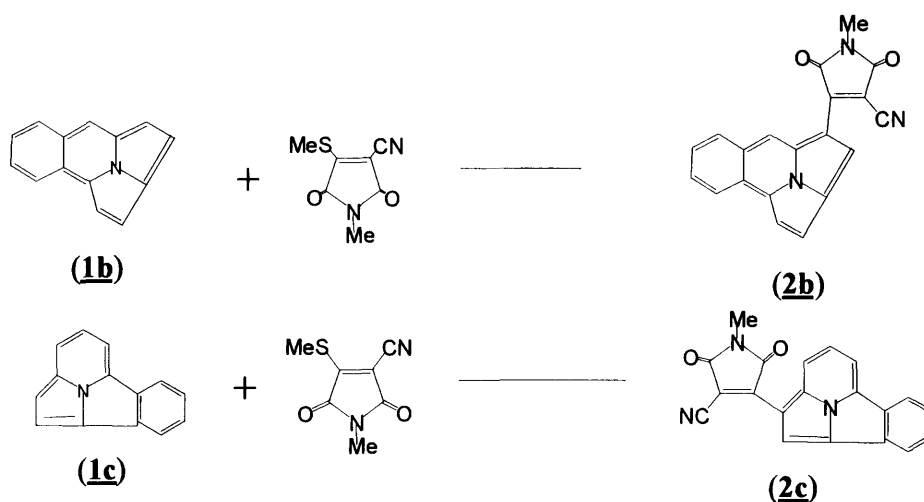


図 2.3.1 [2.2.3]シクラジンの合成と 4-メチルチオマレイミドとの反応

次に、2つのベンゾ[2.2.3]シクラジン類(1b, 1c)との反応を検討した。大環状芳香族化合物の[10]アヌレン, [14]アヌレン, [18]アヌレンなどのアヌレン誘導体では、ベンゼン環が縮環するとその芳香族性は低くなることが知られている[50, 51]。ところが、[2.2.3]シクラジン誘導体ではベンゼン環を縮環させても、芳香族の目安となる共鳴安定化、すなわち diatropicity は減じない[52]。しかし、ピレンのような多環性縮合芳香族化合物ほど ¹H-NMR スペクトルは低磁場シフトしていない。このことはベンゾ[2.2.3]シクラジン誘導体が母体の[2.2.3]シクラジンよりもピロール環状に電子の極在化が起こり、ピロール部の求核性は保持されていることに起因していると推測される。まず、ベンゾ[g][2.2.3]シクラジン(1b)と 1-メチル 3-シアノ-4-メチルチオマレイミドとの反応から試みた。両者を酢酸中で 5 時間還流すると、3-シアノ-4-ベンゾ[g][2.2.3]シクラジン-4-イル)-2,5-ジオキソ-1*H*-ピロール (2b)が 71%の収率で得られた。(2b)は融点が 237-243°Cで黒色の針状結晶であった。これまでのシクラジン誘導体の反応性からシクラジンの 1 位と 4 位の位置で置換反応が生起すると考えられるが、1 位はベンゼン環の立体障害のため、この生成物は 4 位

置換体と推測される。実際、NMR スペクトルでシクラジンの 1 位と 9 位の NOE が観測されたため、1 位に反応が生起していないことが明らかになった。さらに二次元 NMR、質量分析および元素分析値よりその構造を (2b) と決定した。以上のおり、ベンゼン環が縮環することによって、[2.3.3]シクラジンの反応性は一段と高くなることが明らかになった。さらに、もう一つのベンゼン縮環異性体ベンゾ[a][2.2.3]シクラジン(1c)と 1-メチル 3-シアノ-4-メチルチオマレイミドとの反応を行った。酢酸中で 9 時間加熱還流したところ、黒色の針状結晶生成物 (2c) を与えた。



entry	yield	m.p.	λ_{max} /nm(log ϵ)
2b	78	237-243	562(4.33) (in DMSO)
2c	82	310-315	541 (in EtOH)

図 2.3.2 ベンゾ[2.2.3]シクラジンと 4-メチルチオマレイミドとの反応

表 2.3.1 (2a)の $^1\text{H-NMR}$ および $^{13}\text{C-NMR}$ シフト

position	$\delta^1\text{H}$	Carbons to which long-range correlations are observed	$\delta^{13}\text{C}$
1			112.9
2	8.66,s	C1,C2a,C3',C7a	119.8
2a			130.7
3	7.67,d	C2a,C4,C4a	120.9
4	7.46,d	C2a,C3,C4a	118.3
4a			133.7
5	7.99,d	C4a,C7,C7a	114.8
6	8.01,t	C4a,C7,C7a	127.5
7	8.98,dd	C5,C7a	118.5
7a			130.4
2'			168.7
3'			146.1
4'			96.1
5'			166.7
NMe	3.20,s	C2',C5'	24.8
CN			114.3

6-ジメチルアミノ [2.2.3]シクラジン誘導体の合成

この節では 6-ジメチルアミノ [2.2.3]シクラジン誘導体 (3a-d) の合成について述べる。3-エトキシカルボニル-7-ジメチルアミノインドリジン (4a) をポリリン酸存在下加熱し脱エステルした後、精製することなく Pd-C 存在下トルエン中プロピオール酸メチルエステルと加熱還流すると、収率 14% で 1-メトキシカルボニル-6-ジメチルアミノ-[2.2.3]シクラジン (3a) が得られた。同様にして 1-メトキシカルボニル-3-メチルチオ-6-ジメチルアミノ-[2.2.3]シクラジン (3b) を 3-エトキシカルボニル-7-ジメチルアミノ-2-メチルチオインドリジン (4b) から 15% の収率で合成した。

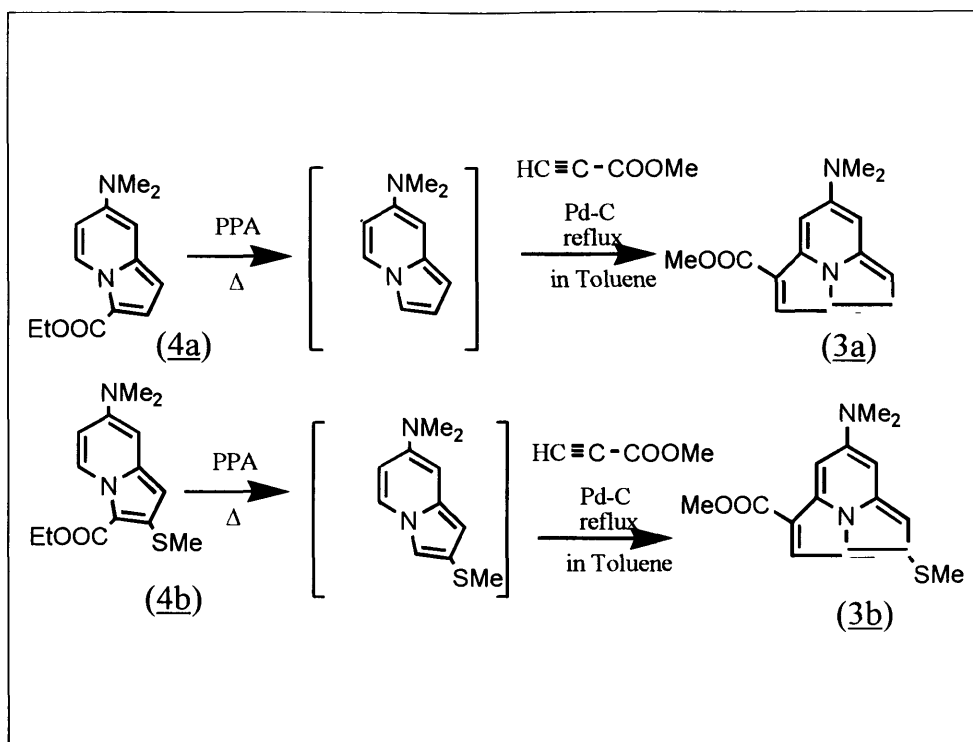


図 2.3.3 6-ジメチルアミノ [2.2.3]シクラジンの合成

ジカルボン酸誘導体 (3c, 3d) は、3a, 3b の合成の場合と同様、対応するインドリジン誘導体から DMAD の $[8\pi+2\pi]$ 型環化付加反応を利用して合成した。

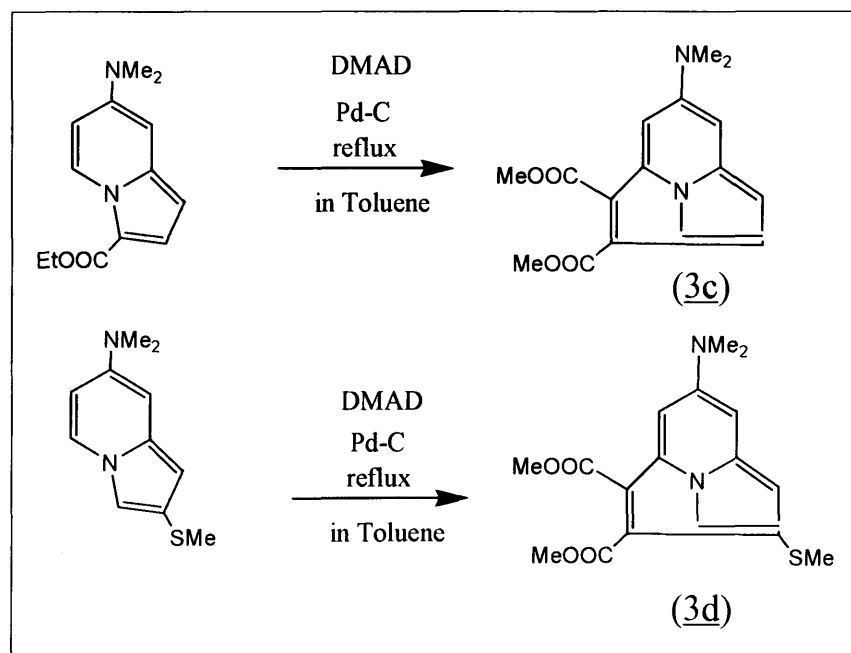


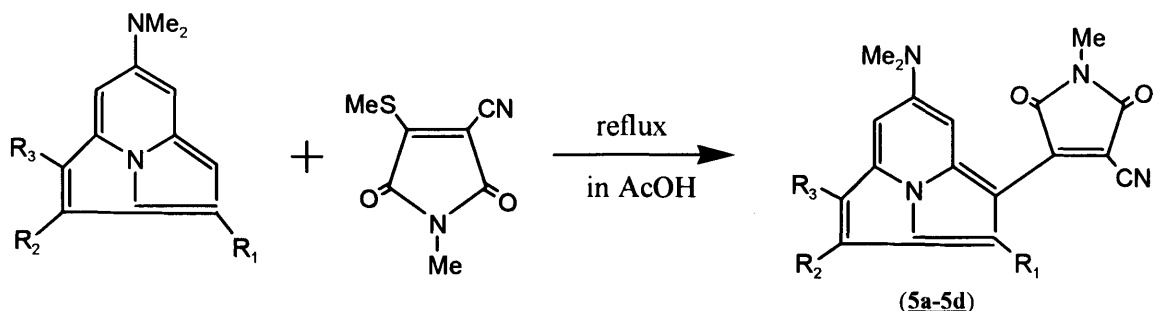
図 2.3.4 ジカルボン酸誘導体の合成

表 2.3.2 (3a)の ¹H-NMR および ¹³C-NMR 化学シフト

position	$\delta^1\text{H}$	Carbons to which long-range correlations are observed	$\delta^{13}\text{C}$
1			110.6
2	7.85,s	C1,C2a,C7a	118.7
2a			124.4
3	7.49,d	C2a,C4,C4a	120.9
4	7.10,d	C2a,C3,C4a	113.0
4a			132.5
5	7.30,d	C4,C4a	99.2
6			149.9
7	7.69,t	C1,C7a	99.0
7a			131.2
NMe ₂	3.20,s	C6	41.5
C=O			166.2
OMe	3.97,s	C=O	51.1

1-メトキシカルボニル-4-(3-シアノ-1-メチル-2,5-ジオキソ-1H-ピロール-4-イル)-6-ジメチルアミノ [2.2.3]シクラジン誘導体の合成

前節で合成した 1-カルボキシ-6-ジメチルアミノ [2.2.3]シクラジン (3a-d) と 1-メチル-3-シアノ-4-メチルチオマレイミド (1b) との反応を試みた。モノカルボン酸誘導体 (3a, 3b) との反応は酢酸中で加熱還流することによって容易に起こり、目的とする置換生成物 (5a, 5b) を 42%と 86%の収率でそれぞれ与えた。(5a)は 614 nmに極大吸収を示す興味ある化合物である。ジエステル体 (3c, 3d) との反応でも対応する置換体 (5c, 5d) を 54%と 29%の収率でそれぞれ得た。(5c)は 624 nmに吸収がある赤褐色の針状結晶である。



Compound	R ₁	R ₂	R ₃	Yield	m.p.	λ _{max} /nm(log ε)
5a	H	H	COOMe	42	315-318	614(4.33)
5b	SMe	H	COOMe	86	243-245	590(4.18)
5c	H	COOMe	COOMe	54	320-324	624(4.37)
5d	SMe	COOMe	COOMe	29	234-235	592(4.19)

図 2.3.5 4-メチルチオマレイミドと[2.2.3]シクラジンとの反応による新規色素(5a-5d)

得られた化合物(5a-d)の吸収極大を比較すると、3位が無置換で1位または1位と2位の両方にメチルエステル基を有している化合物がかなり長波長側に極大吸収を示した。メチルチオ体(5b, 5d)が(5a, 5c)に比べて深色移動しなかったのは、メチルチオ基とマレイミド環との間の立体障害により平面からずれ、メチルチオ基の電子供与基としての効果が減少したためと思われる。ちなみにジメチルアミノ基のない1,2-ジメトキシカルボニル-[2.2.3]シクラジンと1-メチル-3-シアノ-4-メチルチオマレイミドとの反応は予想通り生じなかった。

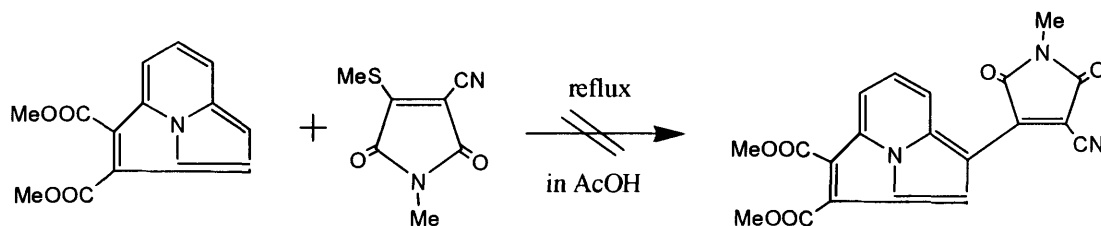


図 2.3.6 1,2-ジメトキシカルボニル-[2.2.3]シクラジンと1-メチル-3-シアノ-4-メチルチオマレイミドとの反応

2-3-2 [2.2.3] シクラジンおよび新規シクラジン誘導体の量子化学的考察

序論：シクラジン類の芳香族性 [53-55]

[2.2.3]シクラジンは、周辺共役10π電子系の中心を2つのπ電子を有する窒素原子で架橋したC_{2v}対称性を持ち、芳香族性に関する量子化学的解析の対象としても興味深い。X線構造解析によるとこの分子は完全な平面性を有しており[56]、中心窒素原子の非共有電子対が供給する2つのπ電子が周辺に及ぼす影響にも興味もたれる。芳香族性の一般的法則として、有名なHueckel則が存在する。この法則は、環状π共役系に関するπ軌道の電子占有パターンを解析することで得られる簡明な定性的法則である。(4n+2)π系が安定(HOMOが完全に満たされる)、4nπ系が不安定(HOMOが部分的にしか満たされない)とするもので、アヌレン類の定性的な熱力学的安定性の説明に成功した。PaulingとWhelandは、アヌレンの各Lewis構造式間の共鳴によって安定化がもたらされていると考えたが、この理論では偶数炭素系であれば単調に安定化エネルギーが大きくなり、(4n+2)π系の特殊な安定性が説明できない。後にPaulingらは、アヌレンの局在構造の原子化熱を最小結合単位(C-C, C-H等)から推定した結合エネルギーの総和

$$\Delta H_a^\circ(\overline{C_m H_n}) = \frac{m}{2} E_{C-C} + (m - \frac{n}{2}) E_{C-C}^{Pauling} + n E_{C-H} \quad (1.1)$$

として求め、これと[n]アヌレン実分子の原子化熱 $\Delta H_a^\circ(C_m H_n)$ の差で共鳴エネルギー(非局在化エネルギー)を定義した。

$$(R.E.) = \Delta H_a^\circ(C_m H_n) - \Delta H_a^\circ(\overline{C_m H_n}) \quad (1.2)$$








Paulingの共鳴エネルギーも(4n+2)π系芳香族の特異的安定性を説明するには不十分であったため、Dewarらは、ポリアリングの局在構造を修正し、孤立系ではなく鎖状共役炭化水素の原子化熱から各結合エネルギーを求め、これを用いて局在構造の生成熱

$$\Delta H_a^\circ(\overline{C_m H_n}) = \frac{m}{2} E_{C-C} + (m - \frac{n}{2}) E_{C-C}^{Dewar} + n E_{C-H} \quad (1.3)$$

を算出し、これと[n]アヌレン実分子の原子化熱との差から共鳴エネルギーを定義した[57]。($\Delta H_a^\circ(\overline{C_m H_n})$ 中の C-C 一重結合エネルギーが Pauling の表式と異なることに注意)。

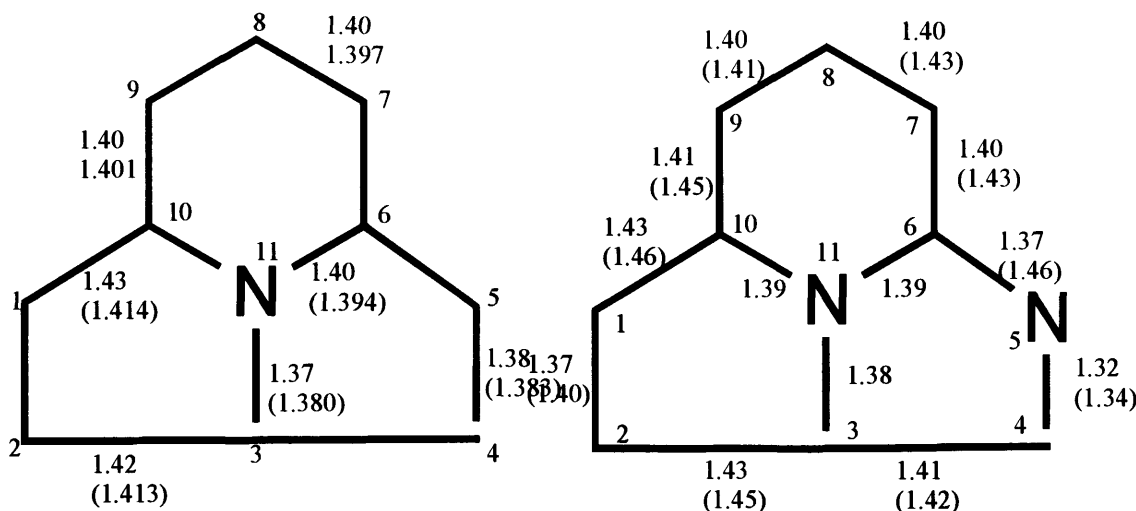
この Dewar 共鳴エネルギーは、Hueckel 則を含む各種芳香族の熱的安定性の説明に成功し、今日の芳香属性の化学的裏づけになっている。Dewar のオリジナルでは半経験的手法によって共鳴エネルギーが計算されたが、よりシンプルな HMO 法でも有用なことが明らかにされ[58-60]、さらに相原らは HMO に基づいたグラフ理論に立脚したより一般的なトポロジカル共鳴エネルギー (TRE) を提出した。それによると、[2. 2. 3]シクラジンは[3. 3. 3]シクラジンと比較して TRE が大きく、芳香族性の観点からは $(4n+2)\pi$ 系 (つまり 10π 系) に属した安定化合物であることが裏付けられる[61, 62]。これに対して[3. 3. 3]シクラジンは $4n\pi$ 系であり、不安定な化合物と推測される。実際、この化合物は窒素雰囲気下で合成されても、空気に触れたり溶媒に溶かすと速やかに分解する[63]。TRE の別の応用例として興味深いのは、TRE と NMR で観測される環電流との間に理論的相関があり、正の TRE を有する分子の多くが反磁性環電流を誘起し、大きな反磁性磁化率を有することである (diatropicity)。TRE は diatropicity と密接な関係があると推測される[64]。また[3. 3. 3]シクラジンは近赤外領域に吸収を有するが、周辺 π 共役環中の炭素を序々に窒素原子に置換することで λ_{\max} を短波長シフトを実現でき、最終的には UV 領域まで移動させることが可能である[65, 66]。

表 2.3.4 [3.2.2]および[3.3.3]cyclazine 誘導体のトポロジカル共鳴エネルギー (TRE)
[63, 64]

化合物	Aihara's TRE	TRE per electron
	0.4012	0.0334
	0.4002	0.0333
	0.3725	0.0310
	0.3635	0.0303
	0.3618	0.0302
	0.145	0.0104
	0.273	0.046

構造最適化、分子軌道、電子密度分布

[2.3.3]シクラジンおよび1-アザ-[2.2.3]シクラジンの構造について、DewarらによるSCF MO [67]とSabljic&TrinajsticによるPPP($\sigma+\pi$)SCF MO [68]の分子軌道計算の報告があり、両者の結合長は似通っている。1-アザ-[2.2.3]シクラジンについては、Sabljic&Trinajsticの結果は周辺 π 共役系への窒素原子導入の影響はなく π 電子は環状全体に非局在化していることを示唆しているが、DePompeiらのMINDO/2構造最適化では、4-5間に二重結合が局在していることが示唆されている [69]。



(上) : Sabljic&Trinajstic,JMS,49 415 (1978)

(下) : Dewar&Trinajstic,JCS(A) 1754 (1969)

(上) : Sabljic&Trinajstic,JMS,49 415 (1978)

(下) : DePompei&Paudler,JOC,41 1661 (1976)

図 2.3.7 [2.2.3]シクラジンおよび1-アザ-[2.2.3]シクラジンの最適化構造(半経験的分子軌道法) [67, 68]

半経験的 MO 法による構造最適化には信頼性に限界があり、より高精度な分子軌道計算が望まれる。密度汎関数法による構造最適化 (B3LYP/cc-pVDZ) を行った結果、[2.2.3]シクラジンについては、PPP ($\sigma+\pi$)-SCF および MINDO/2 の構造最適化と B3LYP/cc-pVDZ による結果は概ね 0.1Å 以内の誤差で一致しており、周辺 10 π 共役系に緩やかな結合交替が見られることがわかった。1-アザ-[2.2.3]シクラジンについては、PPP ($\sigma+\pi$)-SCF の構造が B3LYP/cc-pVDZ 最適構造に近く、アザ窒素両端の C-N 結合が大きく縮んでいる。ただその影響は限定的で、それ以外の主要な結合長は[2.2.3]シクラジンとほとんど一致している。主要な結合角も[2.2.3]シクラジンと比べて目立った変化はない。

RHF/cc-pVDZ 計算による HOMO/LUMO 近傍の両者の分子軌道を合わせて示す。[2.2.3]シクラジンは、10 π 電子系に由来する π 軌道が HOMO-4 から HOMO までを占め、その下の σ 軌道との間に 0.7eV 程度の比較的大きな軌道エネルギー差が存在する。このことから、中心窒素の n 軌道電子は 10 π 電子系に関与していないことが示唆される。1-アザ-[2.2.3]シクラジンでは、窒素導入による電子吸引効果によって各分子軌道のエネルギーレベルが下がり、分子軌道の形状も環上窒素に引き付けられる傾向が見られる。1-アザ-[2.2.3]シクラジンのアザ

窒素に由来する n-軌道は (HOMO-4) に存在している。

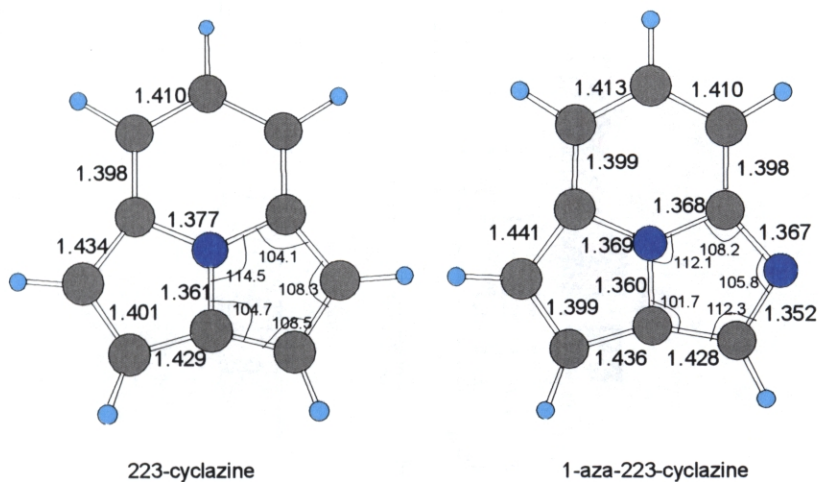


図 2.3.8 [2.2.3]シクラジンおよび1-アザ-[2.2.3]シクラジンの最適化構造

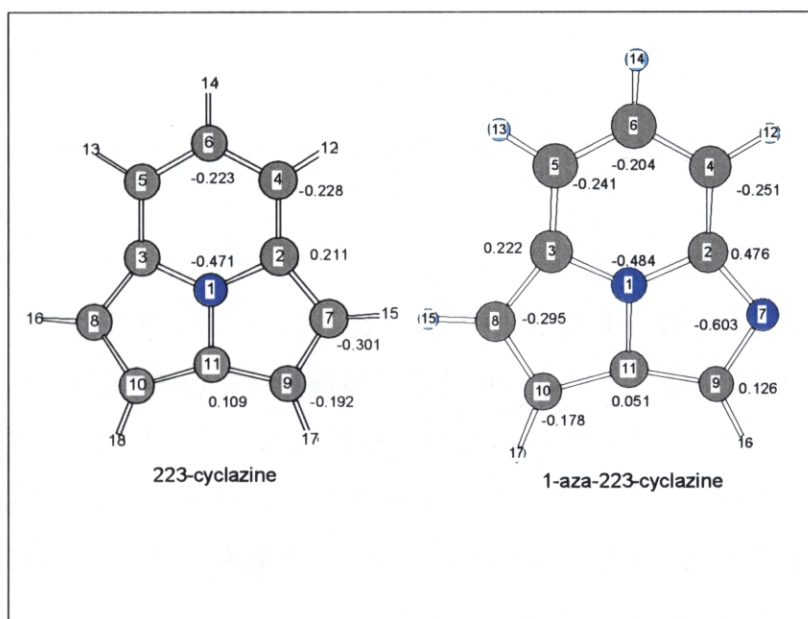


図 2.3.9 [2.2.3]シクラジンおよび1-アザ-[2.2.3]シクラジンの NBO 電子密度

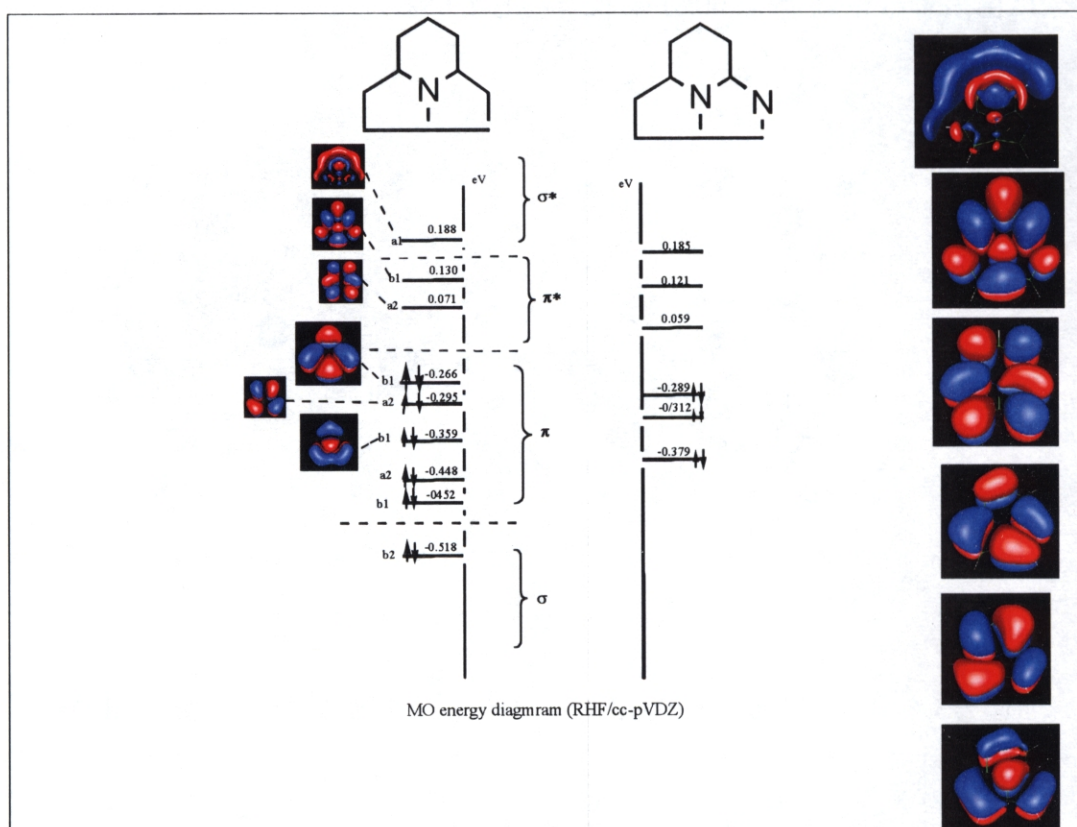


図 2. 3. 10 [2. 2. 3]cyclazine と 1-aza-[2. 2. 3]cyclazine の HOMO/LUMO 近傍の分子軌道

[2. 2. 3]シクラジンでは、二つのピロール環と1つのピリジン環が縮環した形を取っている。ピロール部位の構造の比較のため、同じ密度汎関数法計算 (B3LYP/cc-pVDZ) によるピロール分子の最適構造を示す。ピロール分子と比較すると、[2. 2. 3]シクラジン中のピロール部位は、周辺共役系の影響を受けて (C1-C10, C2-C3, C3-C4, C5-C6) の結合長が 0. 05Å 程度伸び、逆に窒素原子から反対の位置に存在する (C1-C2, C3-C4) が 0. 02Å 程度縮んでいるのが特徴である。

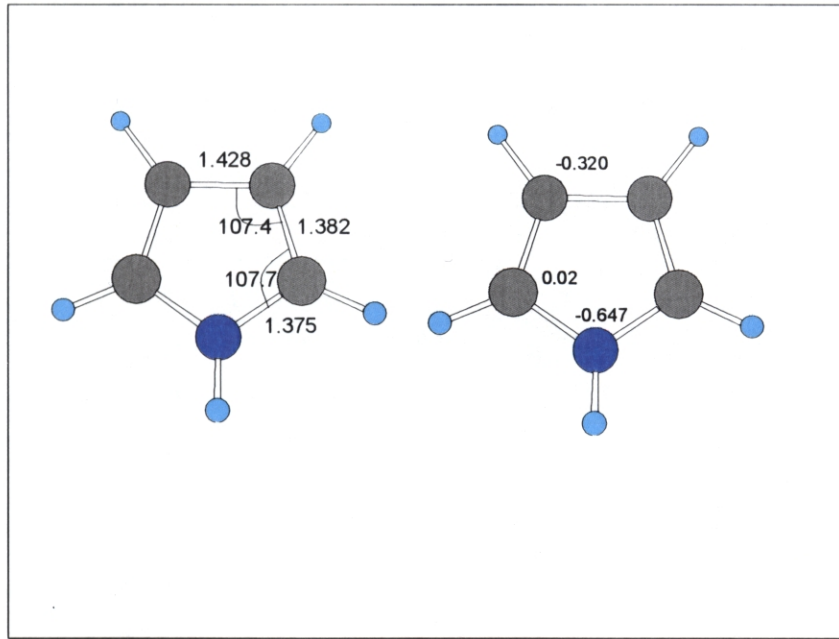


図 2.2.11 ピロールの最適化構造 (B3LYP/cc-pVDZ) と NBO 電子密度

[2.2.3]シクラジンの HMO による π 軌道準位を、[10]アヌレンと比較する。
 [10]アヌレンの LUMO は二重に縮退しており (ϕ_{a+} , ϕ_{a-})、これが窒素の n 軌道と相互作用可能な ϕ_{a-} 軌道が混合して [2.2.3]シクラジンの安定化をもたらすと考えられる。

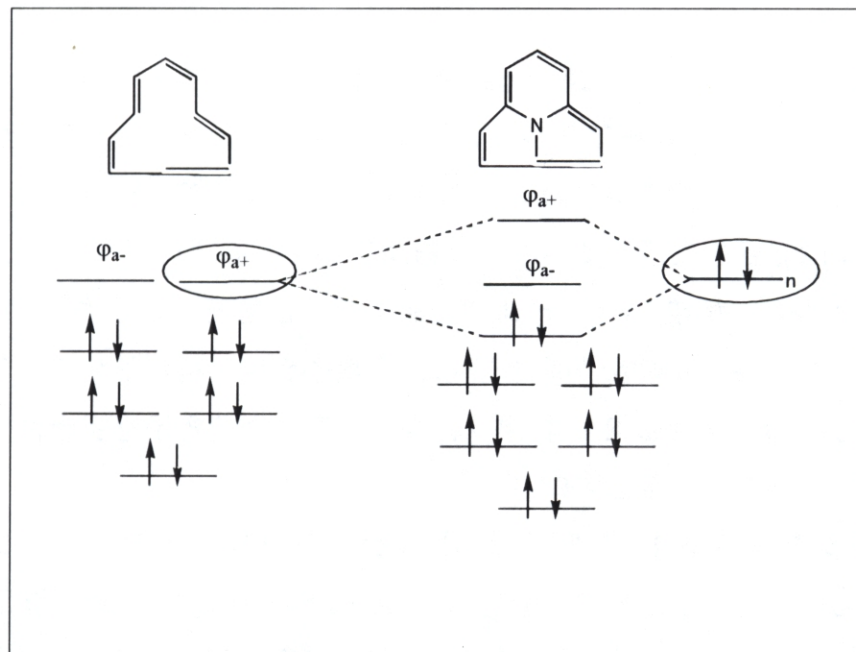
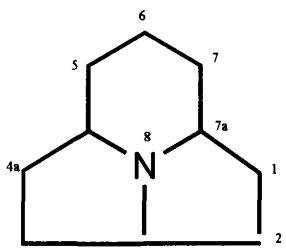


図 2.3.12 [10]アヌレンと [2.2.3]シクラジンの π 電子軌道

また、求電子置換に対する活性指標として、HMOによる π 電子密度や自由原子価が計算されており[69]、1位が活性であるという実験結果を支持する結果が得られている。

Atom	π -electron densities	Free valence
1	1.0556	0.462
2	0.9920	0.458
2a	1.0915	0.154
4a	1.0309	0.130
5	1.0004	0.458
6	1.0096	0.396
8	1.7312	0.266



[3.2.2]cyclazineの π 電子密度および自由原子価
(Dewar&Trinajstic,JCS(A) 1754 (1969))

図 2. 3. 13 [2. 2. 3]cyclazine の π 電子密度および自由電子価[69]

Sabljić&Trinajstić は中央の窒素原子と結合している3つの炭素との π 結合数も計算しており、[10]-アヌレンと[2.2.3]シクラジンの π 結合次数に差が見られないことから、窒素原子は3つの炭素原子をつなぎとめるだけで、全体の電子状態には影響を及ぼしていないと結論付けている。また、[2.2.3]シクラジンのイオン化ポテンシャルに関する光電子スペクトル測定とCNDO/2, MINDO/2, *ab-initio* RHF 計算による電子密度解析が併せて行われている[70]。彼らの *ab-initio* RHF 結果は、中心窒素は周辺電子を引き付けて電子過剰になっていることを示している。

[2.2.3]シクラジン, 1-アザ-[2.2.3]-シクラジンおよび[10]-アヌレンの最適化構造における各原子上の自然軌道 (Natural Bonding Orbital : NBO) 電子密度を比較した。[2.2.3]シクラジンでは、C7(C8)が最もNBO電子密度が高くなっており、この部位への求電子攻撃が優先する実験事実と一致する。

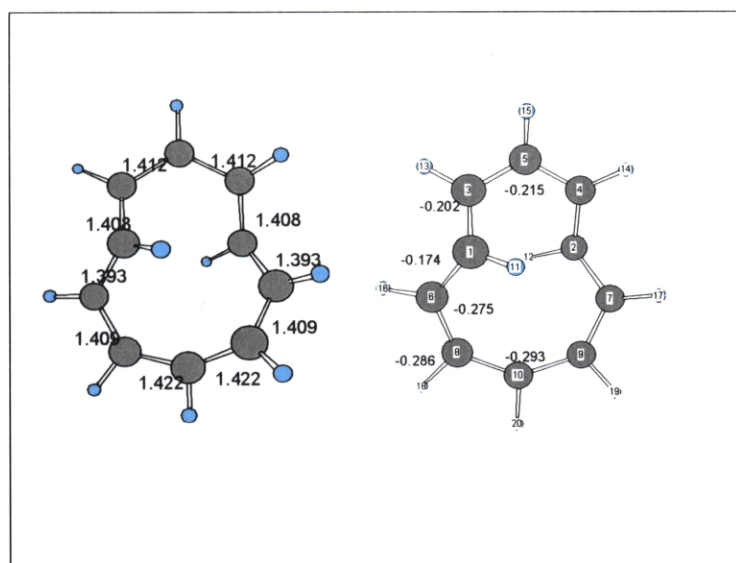


図 2.3.14 [10]-アズレンの最適化構造 (B3LYP/cc-pVDZ) および NBO 電子密度

また、興味深い diatropicity の向上が見られたベンゾ-[2.2.3]シクラジンについて、DFT (B3LYP)/cc-pVDZ による構造最適化結果および π 電子密度を下記に示す。ベンゼン環が縮環したピロール環は、もう一方のピロール環と比較して若干 C-C 結合距離が伸びており、ベンゼン環のほうは緩やかな結合交替が現れている。

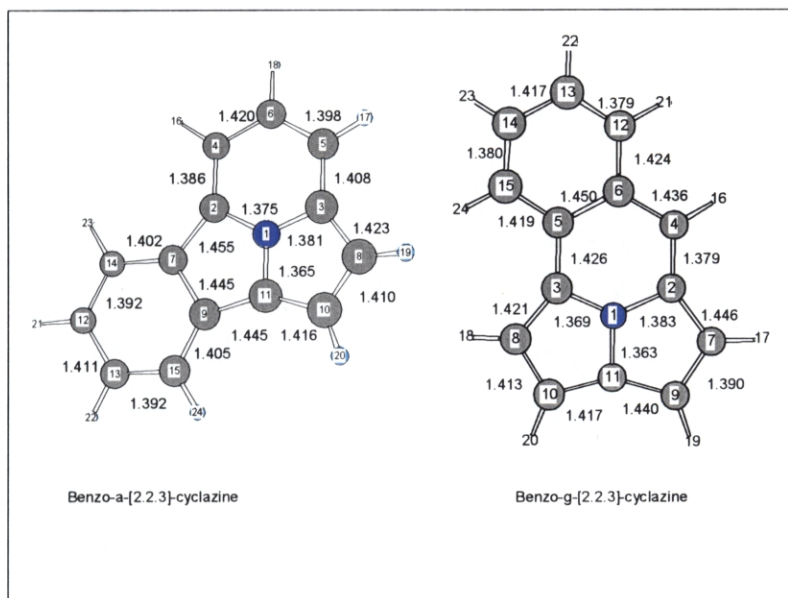


図 2.3.15 ベンゾ-シクラジンの最適化構造 (B3LYP/cc-pVDZ)

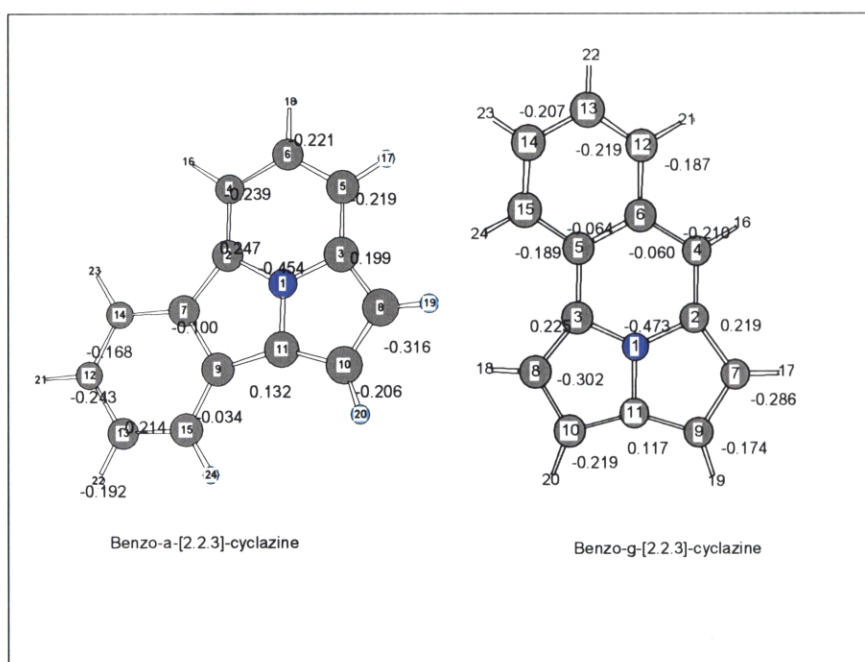


図 2.3.16 ベンゾ-シクラジンの NBO 電子密度

[2.2.3]シクラジン誘導体の π - π^* 吸収予測計算 (TD-DFT)

[2.2.3]シクラジンおよびその新規誘導体について、TD-DFT による $S_1 \leftarrow S_0$ 垂直遷移エネルギー予測を行い、TD-DFT の有効性を検証した。分子構造は、DFT (B3LYP)/cc-pVDZ により最適化された構造を用いた。TDDFT (B3LYP/cc-pVDZ) 計算の λ_{\max} 予測値は、概ね実験値を 50 nm 程度短波長側へ予測した。例外は (33b) (実験値 590 nm, 計算値 633 nm) と (33d) (実験値 592 nm, 計算値 635 nm) であるが、振動子強度の計算値が著しく小さいこと、実験で得られたモル吸光定数が他の化合物と大きく変わらないことから、TDDFT 計算に問題があると考えられる。母核である [2.2.3]シクラジンでは、 λ_{\max} 予測値は短波長側に予測され、HOMO \rightarrow LUMO 励起 ($4b_1 \rightarrow 3a_2$) の重みも小さい。このことは、 S_1 状態に対して、HOMO-LUMO 励起以外の不適切な励起配置が混入した結果、振動子強度が小さくなったと考えられる。[2.2.3]シクラジンの S_1 状態 (1^1B_2) は、複雑な配置が混入していることが予想され、Kohn-Sham 単一電子配置を参照配置とする TD-DFT 近似の記述限界と考えられる。

表 2.3.17 [2.2.3]シクラジンおよび各種誘導体の電子スペクトル計算結果(TDDFT (B3LYP)/cc-pVDZ)。(実測値 : Y. Shiroshita, Ph. D, Thesis, Department of Pharmaceutical Science, Nagasaki University)

entry	TDDFT (vacuum ^a)		weights of main configurations	experiment (in EtOH)	
	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	oscillator strength		$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$	$\log \epsilon$
[2.2.3]cyclazine	364	0.05	0.65(H->L)	c.a. 420 ^b	c.a. 3.6 ^b
2a	473	0.38	0.61 (H->L)	513	4.52
2b	519	0.39	0.61(H->L)	562	4.33
2c	494	0.47	0.62(H->L)	541	(insoluble)
5a	561	0.39	0.62 (H->L)	614	4.33
5b	633	0.17	0.64 (H->L)	590	4.18
5c	580	0.36	0.62(H->L)	624	4.37
5d	635	0.15	0.65 (H->L)	592	4.19

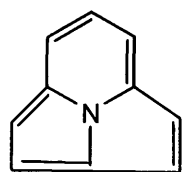
UV spectral data (Theoretical and experimental)

^a geometries optimized with B3LYP/cc-pVDZ

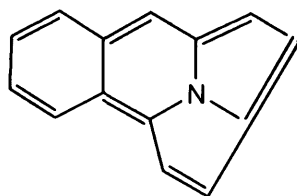
^b Y. Shiroshita, Th.D Thesis, Department of Phraceutica Sciences, Nagasaki University, (1986)

2-3-3 まとめ

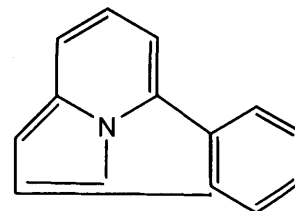
[2.2.3]シクラジン誘導体の親電子試薬 5-シアノ-4-メチルチオマレイミドに対する反応性は、さほど高くない。ところが、シクラジンにベンゼン環が縮環すると5-シアノ-4-メチルチオマレイミドとの反応性は若干向上する。このことはシクラジンにベンゼン環が縮合しても、ピロール部分は電子過剰芳香族の性質を残していることを意味する。[2.2.3]シクラジンは、周辺 10π 電子系として電子過剰芳香族的性質を示すと予想されるが、炭素親電子試薬類との反応による化学的性質の検討はなされていなかった。シクラジン誘導体と 3-シアノ-4-メチルチオマレイミドとの親電子置換反応が生じたことで、シクラジンの電子過剰芳香族化合物としての性質が検証された。一般に大環状芳香族化合物ではベンゼン環が縮環するとその diatropicity (共鳴安定化) は低下し芳香族性は小さくなるのが $[4n+2]$ アヌレンの化学で実証されている。実際、複数個のベンゼン環が縮環している多環性縮合芳香族化合物の $^1\text{H-NMR}$ シグナルは、母体化合物よりも低磁場シフトする。しかし、ベンゾ[2.2.3]シクラジン (**1b**, **1c**) はベンゼン環が縮環しても大環状芳香族化合物ほど高磁場シフトは見られず、ベンゼン環が縮環していない母体のシクラジン (**1a**) とほぼ同じ領域にプロトンを示す。このことから、ベンゼン環が縮環することによる π 電子非局在化の効果は限定的で、ベンゾ[2.2.3]シクラジン (**1b**, **1c**) の diatropicity が保持され、ピロール環上での電子の局在化が保たれていることが反応化学的に実証されたことになる。



(1a)



(1b)



(1c)

図 2.3.18 各種ベンゾ[2.2.3]シクラジン誘導体

合成された新規色素の電子スペクトルに関して簡単にまとめる。シクラジン誘導体(1a-1c)と5-シアノ-4-メチルチオマレイミドとの反応で得られる化合物(2a-c)は541-562 nmに吸収ピークを有し、色素材料として有望である。電子供与基ジメチルアミノ基を導入したシクラジン(3a-d)と5-シアノ-4-メチルチオマレイミドとの反応は、ピロール環上にエステル基(電子吸引基)があっても容易に生起し、(2a-c)よりさらに長波長側(590-624 nm)に吸収ピークを有する新規色素(5a-d)が得られた。

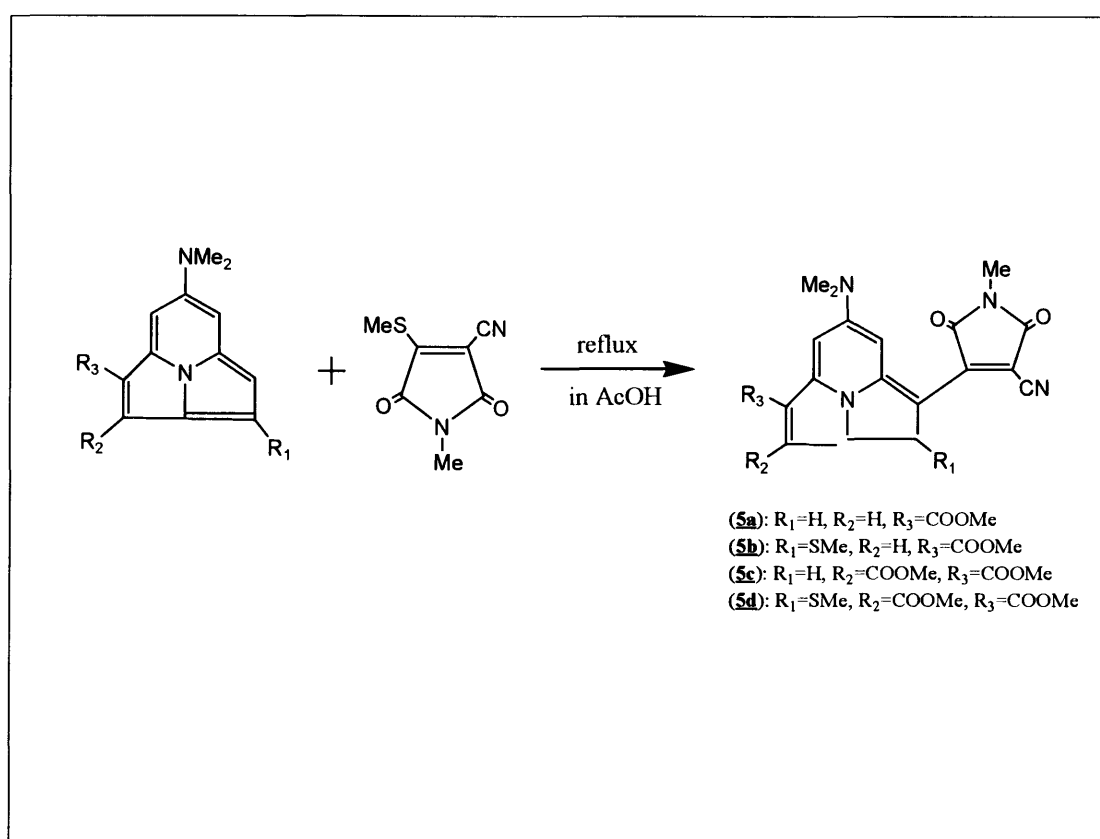


図 2.3.19 新規含[2.2.3]シクラジン色素の合成

次に、得られた新規色素の色彩を決定している $\pi-\pi^*$ 吸収波長($S_1 \leftarrow S_0$ 垂直遷移エネルギーと近似的に対応)について、TD-DFT(B3LYP/6-31+G*)による計算を行い、各計算手法の予測精度の検証および色彩予測と分子構造の関連について検討、考察を行った。TDDFT計算の λ_{max} 予測値は、概ね実験値を50 nm程度短波長側へ予測したが、(5b)や(5d)のように逆に長波長側へ予測する例もあり、前節の*N,N*-ジアルキルアニリン誘導体のような系統的誤差を見出すことは困難

であった。母核である[2.2.3]シクラジンの TDDFT 計算では、 λ_{\max} 予測値は短波長側に予測され、HOMO→LUMO 励起 ($4b_1 \rightarrow 3a_2$) の重みも小さい。このことは、 S_1 状態に対して、HOMO-LUMO 励起以外の不適切な励起配置が混入した結果、振動子強度が小さくなったことを示唆している。したがって、本節の新規色素の色彩と化学構造の定量的相関を得るためにはさらに高精度な手法が必要である。すなわち、Kohn-Sham 単一電子配置を参照配置で記述する DFT の定式化自体に限界があり、多配置参照配置を用いることが本質的に要請されると考えられる[71]。DFT においてこのような試みも既に始まっている (DFT/SCI [72], DFT/MRCI [73])。今後、多配置参照法や交換相関ポテンシャルの改良を含めた DFT の理論的進展が望まれる。

2-4-1 ジヒドロピリジン類との反応および電子スペクトル測定

序論

ポリメチン色素は CD-R や増感色素等の情報記録デバイスとしての工学的応用が主であるが、薬学の分野においても各種生体ラベリング色素や医薬品そのものとしての利用が検討されている。その中で、シアニン発色系は、二重結合の還元により可視部吸収を消失して退色する性質があり、これを過酸化水素で脱色することによって過酸化水素の測定等への利用が考えられる。一般に生体成分を吸光度法で測定しようとする場合、ビリルビン (UV $\lambda_{\max}=450$ nm) 等の吸収領域の影響を受けない 600 nm 以上で $\log \epsilon = 5.0$ 程度の大きなモル吸光係数を有する化合物が理想とされる[74]。シアニン発色系の一部のみ還元した後、ふたたび酸化剤によって元に戻すことができれば、生体内の酸化還元反応を利用する臨床診断薬の開発につながる可能性がある。以上の見地から、600 nm 以上の領域に吸収のあるモル吸光係数の大きい化合物を見出し、部分的酸化・還元が可能な化合物を設計・合成する意義があると考えられる。我々は既に、チオピリリウム骨格を有する一連の化合物をチオピラノインドールとジメチルアセチレンカルボキシレートとの[4+2]環化付加反応から合成し、これらから 700 nm 以上に吸収帯を有する新規シアニン色素の合成を見出している。さらに、この

化合物は、4-メチルチオマレイミド類との付加脱離反応により、新規モノメチン色素へ誘導される[75]。本章ではこれらの合成的知見に基づき、4-メチルチオマレイミドを親電子試薬として用いた含マレイミド環モノメチン色素合成に関して報告する。

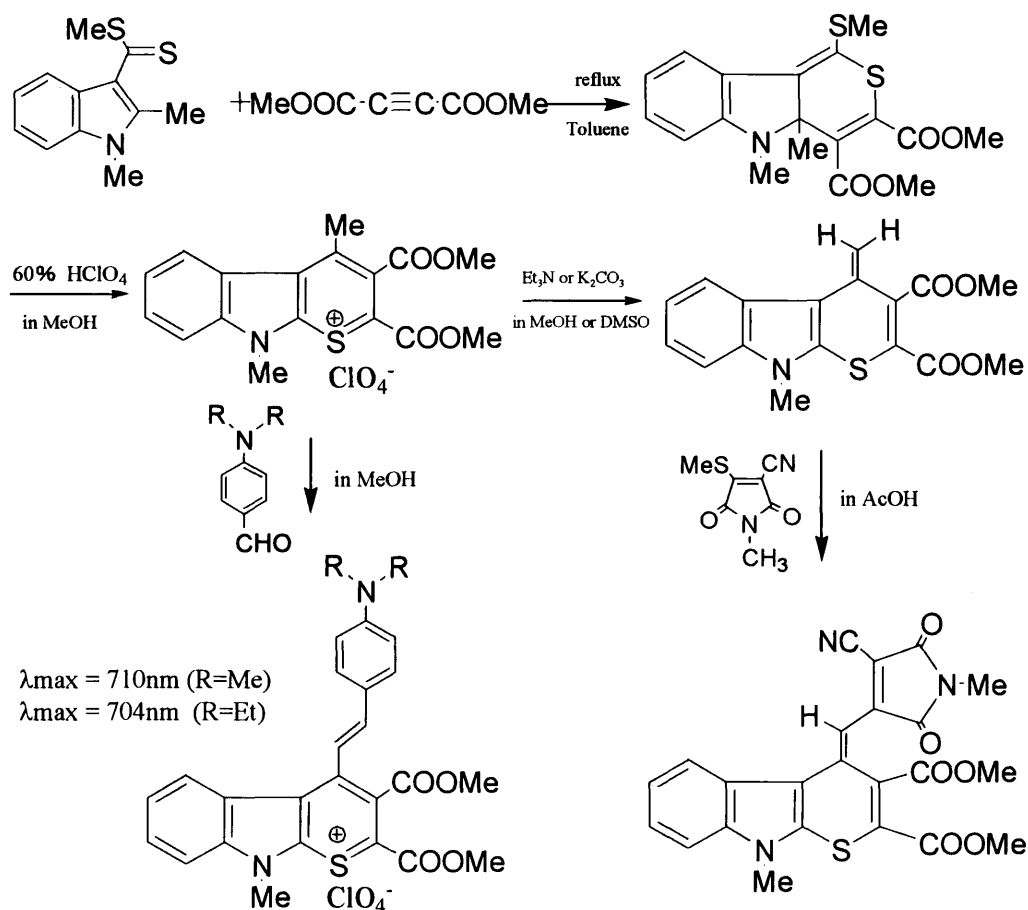


図 2.4.1 チオピリリウム系新規色素への誘導

1,2-ジヒドロピリジン誘導体および関連化合物の合成

メロシアン色素の合成ストラテジーとして、ケテンジチオアセタールとの反応を利用する2つの方法が考えられる[76, 77]。第一は、メチレン系複素環化合物にケテンジチオアセタールを反応させ、残りのメチルチオ基の反応性を利用して複素環を構築する方法であり、第二はあらかじめケテンジチオアセタールと各種親電子試薬との反応で利用可能な複素環化合物を合成し、これにメチレン系複素環化合物を反応させる方法である。前者の方法では第一段階で残

っているメチルチオ基の活性が低く、第二段階での求核剤との反応が進行せず、目指す化合物に至らないことが明らかになった。そこで後者の方法で目的とするモノメチン色素の合成を行った。

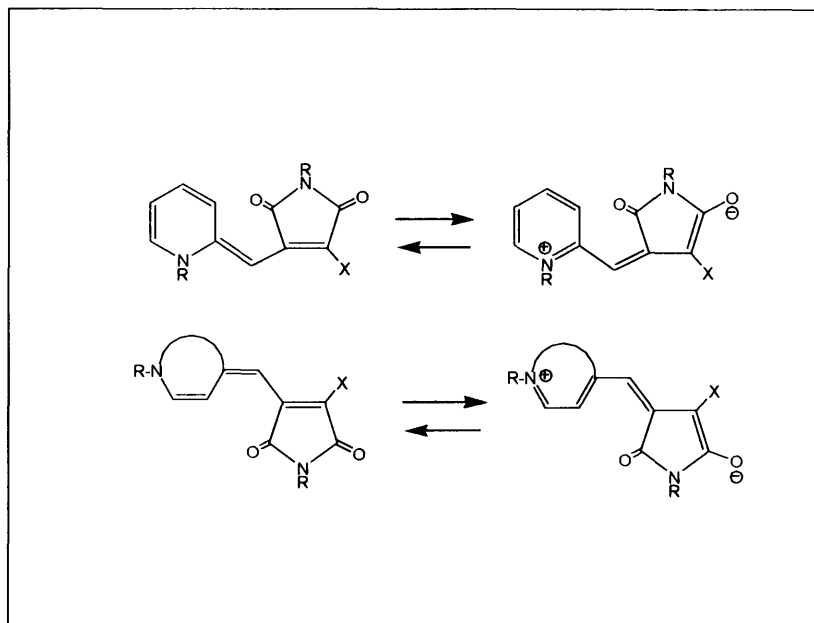


図 2.4.2 1,2-および1,4-ジヒドロピリジン系メロシアニン色素

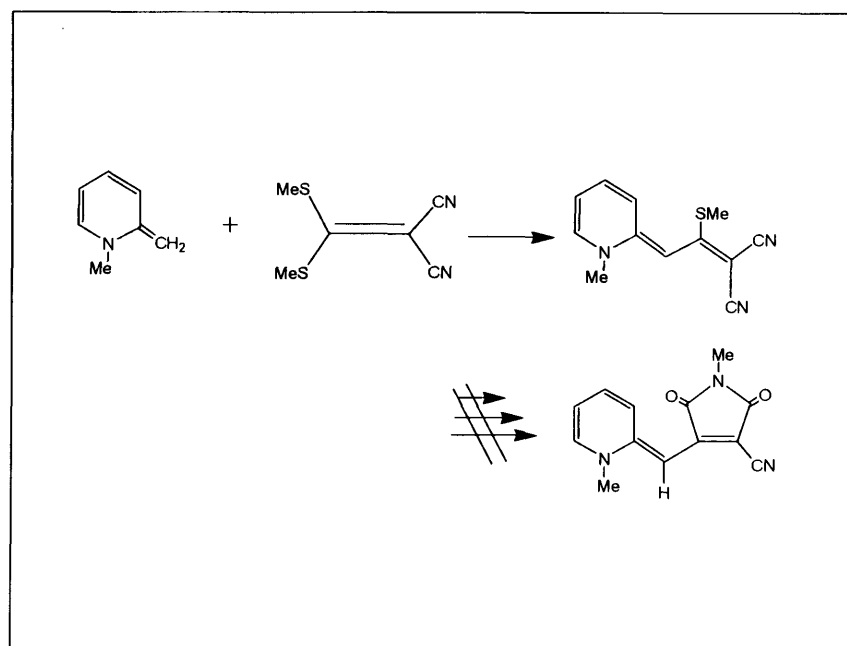


図 2.4.3 メチレン系複素環化合物とケテンジチオアセタールの反応

まず、DMSO 中 1,2-ジメチルピリジニウム ヨージド(1a)に 5-シアノ-4-メチルチオマレイミドを室温で 3 時間攪拌して反応させ水を加えて析出処理した場

合、収率は47%と低かった。生成物が水に溶けやすいために回収効率に問題があったと推測された。そこで、反応をジクロロメタン中で行い、メタノールから再結晶させると収率を61%まで向上させることができた。他の4-メチルチオマレイミド誘導体も同様に反応し、対応するモノメチン色素を合成することができた。(3b)の構造はNOESYで確認している。1位のメチル基と2位のメチンプロトンとのNOEを観察することができたのでE体であると決定した。

次に、共役系が延びたキノリンでも同様の反応を行い、対応するモノメチン色素の合成を行った。この化合物もNOEを測定することによって構造を決定した。吸収極大はピリジン誘導体の(3a)および(3b)よりも若干深色移動している。ベンゾチアゾール誘導体である2,3-ジメチル-ベンゾチアゾリウム ヨーダイド(1c)との反応によるモノメチン色素の合成も試みた。得られた新規色素はピリジン誘導体と同じ領域に吸収を持ち、キノリンの場合ほどベンゼン環による深色効果は見られなかった。(3e, 3f)は-NOMe基による立体障害のために、 π 共役にひずみが生じ、吸収極大の長波長シフトが期待されたが、予想に反して大きなシフトは観測されなかった。ベンゾチアゾールユニットを有する(3g, 3h)の極大吸収は、(3c, 3d)と比較して若干短波長シフトした。

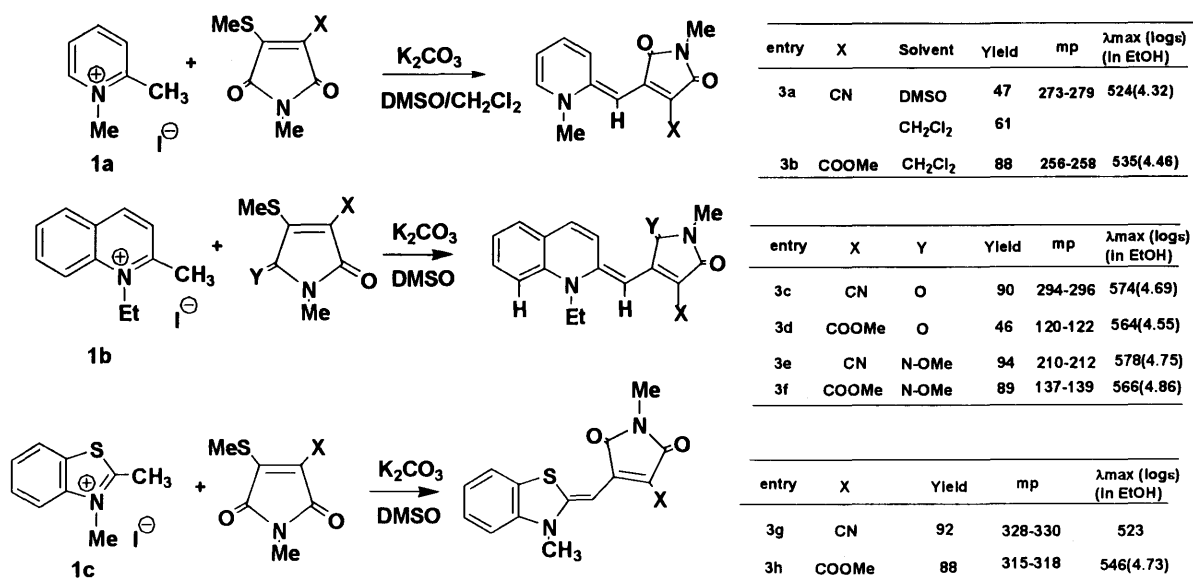


図 2.4.4 1,2-ジヒドロピリジン誘導体および関連化合物の合成

1,4-ジヒドロピリジン誘導体および1,4-ジヒドロキノリン誘導体の合成

1,2-ジヒドロピリジン誘導体よりも π 共役系が延びる1,4-ジヒドロピリジン系の π - π^* 吸収極大は、より長波長側にシフトすると期待される。前節と同様の条件下、1,4-ジメチルピリジニウム塩に4-メチルチオマレイミド誘導体を反応させて対応するモノメチン色素(3i) (3j)を合成した。シアノ体(3i)は通常通り(3a)より21 nmほど深色移動しているが、エステル体(3j)の場合は顕著なシフトは観測されなかった。さらに、レピジンイソアミールヨーダイド(1e)に4-メチルチオマレイミド誘導体を反応させ1,4-ジヒドロキノリン誘導体(3k-3n)を合成した。これらの化合物の π - π^* 吸収極大は、予期した通りピリジンやベンゾチアゾールよりもさらに深色移動し、吸収極大は600 nm付近に現れ、モル吸光係数も $\log \epsilon = 4.61$ - 4.92 と大きく、生体成分の測定に適した化合物であると期待される。

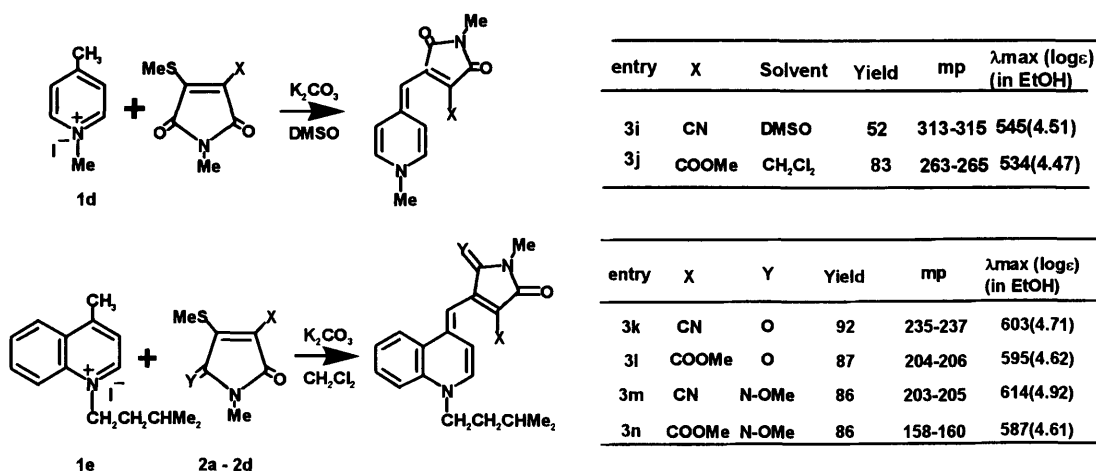


図 2.4.5 1,4-ジヒドロピリジン誘導体および関連化合物の合成

2-4-2 ジヒドロピリジン誘導体の $S_1 \leftarrow S_0$ 励起エネルギー計算

新規モノメチン色素の色と分子構造の相関について理論的知見を得ることを目的として、可視部 π - π^* 吸収波長予測を各種分子軌道計算により行った。

ZINDO 法による $S_1 \leftarrow S_0$ 垂直遷移エネルギーの予測

(3a-3n)について、最初に分子力場計算モジュール CONFLEX を用いて中央のメチン鎖の2つの捻り角に対して大局的に最安定配座を探索後、MOPAC AM1 [78]で再度構造最適化を行った。この構造で ZINDO 計算(デフォルトの INDO/1 パラメータ)を行い、 $S_1 \leftarrow S_0$ 垂直遷移エネルギー(ゼロ点エネルギー補正なし)および振動子強度を算出した。CI 空間規模依存性を調べるため、(3a)に関して、一電子励起 CI 計算 SECI(28, 28)(CI 空間 28 個、電子数 28 個)と SECI(44, 44)(CI 空間 44 個、電子数 44 個)を行ったが、両者の予測波長に有為な差が見られなかったため、他の分子についてはすべて SECI(28, 28)で計算を行った。さらに、第2安定配座についても計算を行った。DFT(B3LYP)/cc-pVDZ の最適化構造を用いた ZINDO 計算もあわせて行った。

表 2.4.1 (3a-3n) の最安定および二番目に安定な構造(MOPAC AM1)

	<u>conformer1</u>			<u>conformer2</u>		
	Heat of formation (Kcal/mole)	φ_1	φ_2	Heat of formation (Kcal/mole)	φ_1	φ_2
3a	55.3	154	19	57.1	178	-44
3b	-57.9	-171	-134	-55.6	169	-46
3c	65.8	169	-42	67.0	-176	48
3d	-46.1	-172	-135	-42.2	176	-56
3e	114.8	168	-49	120.0	-177	99
3f	8.9	-177	112	9.6	-176	90
3g	66.4	170	-38	66.6	176	136
3h	-38.3	178	-56	-34.2	-166	71
3i	52.9	-5.2	148	53.4	170	-138
3j	-56.9	11	43	-49.0	-11	-47
3k	47.4	-6.6	-49	49.0	3.2	-130
3l	-60.6	-5.7	-53	-50.3	7.3	-133
3m	93.2	-8.8	-45.7	102.0	2.8	-128
3n	-18.3	4.0	-124	-2.8	6.0	-125

表 2.4.2 (3a-3n) の最安定および第二安定構造(AM1)に対する吸収スペクトル計算(ZINDO)

	<u>conformer1</u>		<u>conformer2</u>		<u>experiment</u>	
	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	oscillator strength	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	oscillator strength	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	$\log \epsilon$
3a	546	0.41	528	0.53	524	4.32
3b	537	0.56	562	0.42	535	4.46
3c	519	0.56	523	0.45	574	4.69
3d	537	0.60	576	0.33	563	4.55
3e	509	0.44	526	0.03	578	4.75
3f	554	0.19	603	0.01	566	4.86
3g	468	0.42	466	0.42	542	4.59
3h	446	0.29	495	0.07	546	4.73
3i	522	0.66	526	0.55	545	4.51
3j	550	0.47	584	0.42	534	4.47
3k	544	0.38	535	0.45	604	4.77
3l	590	0.29	569	0.51	595	4.62
3m	503	0.43	494	0.44	614	4.92
3n	511	0.30	536	0.35	587	4.61

表 2.4.3 (3a-3n) の捻り角の最適値 (B3LYP/cc-pVDZ)

	φ_1	φ_2
3a	180.3	180.5
3b	166.9	159.4
3c	169.7	169.2
3d	175.4	4.3
3e	173.6	25.0
3f	169.3	36.2
3g	180.0	0.7
3h	180.4	-0.4
3i	0.1	0.6
3j	0.2	-0.6
3k	0.4	-0.1
3l	4.2	3.9
3m	14.6	156.2
3n	14.8	148.8

S_1 状態の性格は、メロシアニンに典型的に見られる $\pi-\pi^*$ (HOMO \rightarrow LUMO) 分子内

CT 励起状態であり、HOMO がキノリン、チオイミダゾール、ピリジン環に局在化しているのに対して LUMO はマレイミド環に局在化している。メロシアニン部位の結合長は明らかな結合交替を示しており、共鳴構造よりはむしろキノイド構造を示唆している。AM1 の構造最適化では、分子内立体障害の有無に関わらず全て捻れ構造を予測したが、DFT (B3LYP)/cc-pVDZ による構造最適化では、メトキシミノ基と水素の反発が大きい(3e, 3f, 3m, 3n)を除いて、ほぼ平面構造を予測した。(3g, 3h)については、ベンゾチアゾール環の硫黄とマレイミド環の酸素の間に非結合性の S-O 相互作用が、平面性の保持に寄与していることも考えられる[79-82].

π - π^* 吸収極大の一般的傾向として、 π -共平面からずれるにつれて λ_{\max} が短波長シフトすることが知られている。しかし、メトキシミノ基と水素の反発が大きく DFT 計算でねじれ構造が予測された(3e, 3f, 3m, 3n)について、その他の分子の λ_{\max} (ZINDO 計算値)との大きな違いは見られない。この点について安達らは、アゾメチン色素における特異な長波長シフトを、HOMO-LUMO 励起配置以外の高励起配置の混入による理論的解釈によって説明している[83, 84]。(3e, 3f, 3m, 3n)については、このような HOMO-LUMO 以外の励起配置の混入の可能性も考えられる。

ZINDO 計算の結果は、2-2 で述べたジアルキルアニリン誘導体と同様な傾向を示し、DFT による最適構造を用いると全てについて λ_{\max} (計算値)が λ_{\max} (実測値)より短波長側に現れる。(ただし、AM1 の最適構造を用いると(3b, 3d, 3j)は長波長側へ算出される。)特に、メトキシミノ基を持つ(3e, 3m)は短波長側へのずれが大きい。この現象は π 電子のみを考慮した PPP 計算で系統的に現れ、メロシアニン構造が動的分極を起こしやすい『ソフトな系』であるために二電子反発積分の分極エネルギー項が過大に評価されることに起因すると考えられる。

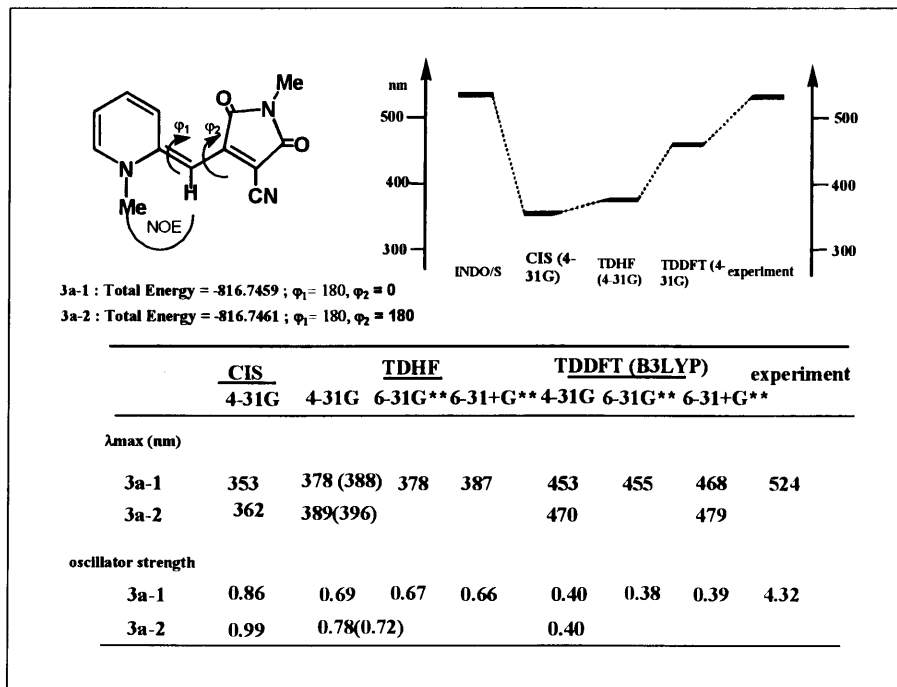
次に、1,4-ジヒドロピリジン型である(3i-3n)のキノリン窒素への長鎖アルキル基の超共役効果を以下の通り検討した。(3i:545 nm)と(3k:603 nm)を比較すると、実験値の λ_{\max} が 60 nm 程度シフトしているのに対して、ZINDO//DFT 計算では 30 nm 程度である。ZINDO ではこの効果が再現できないことを考慮すると、超共役効果はおよそ 30 nm 程度と推測される。同様な考察は(3j:534 nm)と

(31:595 nm)にも当てはまり、ほぼ同程度の超共役効果が推定される。

CIS, RPA, TD-DFT 法による $S_1 \leftarrow S_0$ 垂直遷移エネルギーの予測

まず、最もシンプルな(3a)について CIS, RPA [85], TDDFT による極大吸収波長の予測を行った。メチン鎖の捻り角が AM1 で得られた最適値(0度)と B3LYP/cc-pVDZ の値(180度)と食い違ったが、両者の構造異性体のエネルギー差は 1 kcal/mol 程度と小さく、幾つかの実測の電子スペクトルに肩が見られることから、両方が共存している可能性がある。CIS, RPA, TDDFT とともに λ_{max} の計算値は、実験値より大きく短波長側に予測されるが、基底関数を大きくすると若干補正される。この中では TDDFT が最も実験値に近い。RPA について IPCM 法[86]による溶媒効果の見積もりを行ったところ、RPA/4-31G で 10 nm 程度の長波長シフトが予測された。TDDFT/6-31+G**にこのシフトを考慮して外挿すると 480 nm 付近になり、実験値との乖離は約 40 nm 程度となった。

表 2.4.4 (3a)の $S_1 \leftarrow S_0$ 吸収波長の各種予測値



他の化合物(3b-3n)についても同様な計算を行った。実測スペクトルで観測されたメロシアン共役長と λ_{max} の定性的関係(1, 2-置換体の λ_{max} が 1, 4-置換体

よりも短波長側に出る)は(3a, 3h)ペア以外は、ZINDO, TDDFT 両計算によって再現された。1, 2-体においてピリジン<ベンゾチアゾール<キノリンの順に長波長シフトする実験的傾向は、(3a)<(3g)<(3c)では再現されず、(3b)<(3h)<(3d)では再現された。同様に1, 4-体でのピリジン<キノリンのシフト効果は再現された。PCM オプション[27]による SCRF 計算で溶媒効果を取り入れた TDDFT 計算の結果、溶媒効果として 20 nm 程の長波長シフトが予測された。ただし、(3b)のみ 9 nm の短波長シフトが算出された。おおむね長波長シフトが算出されたことは、励起状態の分極率が基底状態より大きいため、溶媒による安定化が起こることを示唆しており、 π - π^* 励起を特徴づける現象である(n - π^* では逆に溶媒の極性が大きくなると Blue shift が観測される)。Fabian らは一連のチオカルボニル化合物の λ_{\max} を B3LYP/6-31+G*で計算した結果、実験値と 10-20 nm 以内の非常に良い一致を見ている[29]。一方、ポリメチン色素[42, 87]やジペプチド[39]に対して、B3LYPによる TD-DFT 計算は 1eV 以上も大幅に短波長側に予測される。2-2-1 で述べたジアルキルアニリン誘導体同様、旧型の交換相関ポテンシャルである SVWN や BPW91 を使用すると若干長波長側へ補正される可能性がある。更なる予測値の改善のためには、交換相関ポテンシャルの改善が必要であろう。

表 2.4.5 (3a-3n)に対する $S_1 \leftarrow S_0$ 吸収波長予測値 (ZINDO, TDDFT)

a: AM1 による最適化構造

b: B3LYP/cc-pVDZ による最適化構造

c: PCM オプションによる溶媒効果計算

Solution Color	ZINDO(AM1 ^a /DFT ^b)		TDDFT(vacuum/in EtOH ^c)		experiment		
	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	oscillator strength	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	oscillator strength	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	$\log \epsilon$	
3a	wine red	546/502	0.41/0.84	479/479	0.43/0.43	524	4.32
3b	wine red	537/497	0.56/0.65	465/456	0.32/0.37	535	4.46
3c	blue	519/466	0.56/0.87	459/465	0.56/0.59	574	4.69
3d	blue	537/492	0.60/1.18	487/494	0.65/0.64	563	4.55
3e	bule	509/483	0.44/0.93	492/500	0.51/0.52	578	4.75
3f	blue	554/479	0.19/0.89	490/508	0.45/0.45	566	4.86
3g	purple	468/463	0.42/0.80	472/482	0.52/0.56	542	4.59
3h	purple	446/433	0.29/0.79	442/457	0.59/0.59	546	4.73
3i	purple	522/478	0.66/0.95	461/480	0.55/0.52	545	4.51
3j	wine red	550/494	0.47/1.09	473/475	0.57/0.53	534	4.47
3k	blue	544/512	0.38/0.71	553/572	0.41/0.42	604	4.77
3l	blue	590/506	0.29/0.66	550/581	0.38/0.39	595	4.62
3m	blue	503/493	0.43/0.53	516/539	0.36/0.38	614	4.92
3n	blue violet	511/473	0.30/0.47	512/552	0.32/0.32	587	4.61

2-4-3 まとめ

本節では、ピロリンやレピジンのように各種 2-および 4-メチル複素環化合物を適当なアルキル化剤で *N*-アルキル塩とした後、炭酸カリウム等の脱塩剤を使用し、反応中に 1,2-ジヒドロ-2-メチレン化合物や 1,4-ジヒドロ-4-メチレン化合物を発生させ、これに 4-メチルチオマレイミド誘導体を反応させるという簡単な操作で新規モノメチン色素を好収率で得られることを明らかにした。またここで得られたモノメチン色素の $\pi-\pi^*$ 極大吸収は、一般的なことであるが、1,2-ジヒドロ体よりも 1,4-ジヒドロ体の方がより深色移動している。レピジンイソアミールヨーダイド (1e) から得られる 4-メチレン-1,4-ジヒドロキノリン誘導体 (3k-n) が最も長波長側に極大吸収を持ち、しかもモル吸光係数も

4.61-4.92 とかなり高くなっている。色素試薬として利用するならこれらキノリン誘導体が最適と考えられる。このように、マレイミド環を組み込んだ新規な色素が合成できたことは、ケテンジチオアセタールから得られる他の複素環化合物からも各種モノメチン色素が合成できることを示唆している。今後、メチレン部分に酸化還元と比較的安定な複素環化合物を組み込むことによって、酸化・還元反応による色素センターのような新たな機能を持たせることができると思われ、生体内で起こっている酸化還元反応による病気や疾病の診断薬の設計に応用できると期待される。

次に、得られた新規色素の色彩を決定している $\pi-\pi^*$ 吸収波長 ($S_1 \leftarrow S_0$) 垂直遷移エネルギーと近似的に対応) について、ZINDO および TD-DFT による計算を行い、各計算手法の予測精度の検証および色彩予測と分子構造の関連について検討、考察を行った。2-2 の *N,N*-ジアルキルアニリン類と同様、ZINDO では実験値からの系統的乖離は見られない一方で、TDDFT (B3LYP/cc-pVDZ) 計算の λ_{\max} 予測値は 50-100 nm 程度短波長側に系統的に予測した。TD-DFT はモノメチン発色系にも有用であることが示唆され、未合成モノメチン色素の吸収波長予測に有効であると期待される。